

# UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PISA

Facoltà di Farmacia

Corso di laurea specialistica in Farmacia



TESI DI LAUREA

## **Songar® - Triazolam: Analisi e posizionamento secondo le tecniche di informazione scientifica**

RELATORE

Prof. Marco Breschi

CORRELATORE

Prof. M.Cristina Breschi

CANDIDATO

Andrea Bongianni

ANNO ACCADEMICO 2013-2014



*Ai miei nonni tutti,  
che con immenso amore e protezione  
hanno saputo sostenermi in tutta la mia crescita...*

2.1 Come dormiamo .....	12
2.2 Come valutare i disturbi del sonno.....	12
2.3 La Polisonnografia .....	13
2.4 Distinzione delle varie patologie del sonno.....	15
1. Sleep Apnea (OSAS) – Sindrome delle apnee notturne	
2. Le Ipersonnie	
3. Disturbi del ritmo cardiaco nel sonno	

- 4. Sonnambulismo
- 5. Disturbi motori del sonno
  - 5a. Sindrome della gamba irrequieta e Movimenti periodici dell'arto
  - 5b. Bruxismo
- 6. La Narcolessia
- 7. Insonnia

## **Capitolo 3. LA PATOLOGIA DEL SONNO PIÙ DIFFUSA: INSONNIA**

3.1 Introduzione alla malattia.....	24
3.2 Le Dimensioni del problema .....	25
3.3. Studi Epidemiologici .....	25
3.3.1. Morfeo 1 e Morfeo 2	
3.3.2. Gruppo di studio “White night”	
3.4 Le categorie maggiormente a rischio d’insonnia.....	28
3.5 Quando e come diagnosticare l’insonnia.....	29
3.5.1 Il percorso diagnostico	
3.6 Cause dell’insonnia.....	31
3.6.1 Insonnie Primarie	
3.6.2 Insonnie Secondarie	
3.6.3 Altri tipi di insonnie	
3.6.4 Insonnia associata ad altre patologie	
3.7 Le conseguenze dell’insonnia.....	34
3.7.1 Conseguenze sulla salute	
3.7.2 Conseguenze per la sicurezza	
3.7.3 Conseguenze economiche	

## **Capitolo 4. TRATTAMENTO DELL’INSONNIA ED IGIENE DEL SONNO**

4.1. Strategie di trattamento.....	37
------------------------------------	----

4.1.1. Strategie non farmacologiche.....	37
4.1.1.1 Le principali regole d'igiene del sonno.....	37
4.1.1.2 Terapia cognitiva .....	38
4.1.1.3 Trattamenti con farmaci o prodotti non soggetti a prescrizione medica.....	38
1. Antistaminici	
2. Opzioni erboristiche/naturali/alternative	
3. Rimedi naturali	
4. Trattamenti psicologici e meditazione	
4.1.2. Strategie farmacologiche.....	41
4.1.2.1 Benzodiazepine .....	41
4.1.2.2. Ipnotici non-benzodiazepinici.....	43
1. Zolpidem	
2. Triazolam	

## **Capitolo 5. IL TRIAZOLAM (SONGAR®, HALCION®):**

5.1. Farmacologia: <i>Come agisce Triazolam (Songar®)?</i> .....	46
5.2. Farmacocinetica: <i>Qual è il profilo farmacocinetico di Triazolam (Songar®)?</i> .....	48
5.3. Avvertenze sull'uso di Triazolam (Songar®).....	49
5.4 Valutazione Polisonnografica dell'azione del Triazolam.....	50

## **Capitolo 6. TECNICHE DELL'INFORMAZIONE MEDICO SCIENTIFICA UTILIZZATE PER DESCRIVERE IL FARMACO:**

6.1 Il depliant .....	53
6.1.2. Struttura del Depliant.....	54

## **Capitolo 7. CONCLUSIONI**

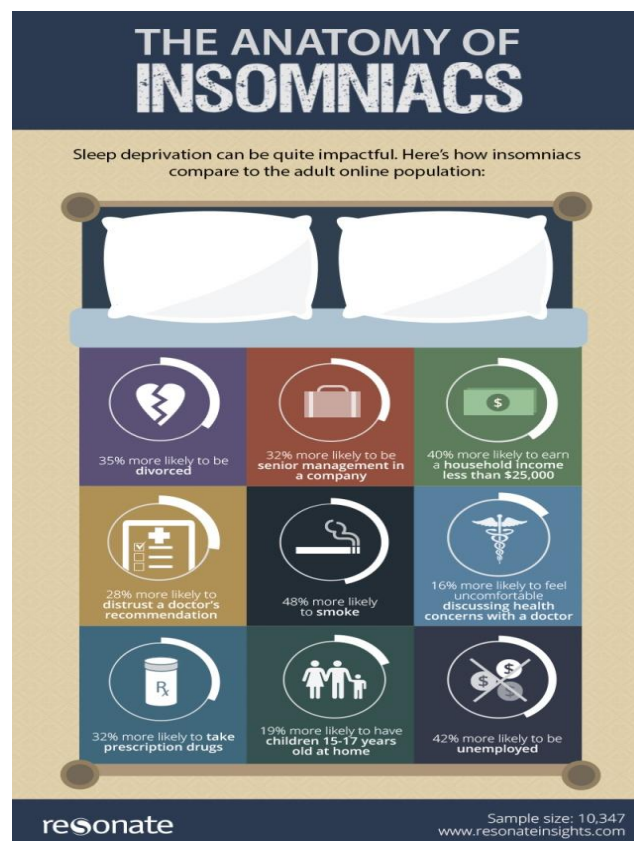
62

## PREAMBOLO:

Non dormire sull' insonnia. “ Non sempre si guarisce con le pillole, ma si possono evitare certi errori. Si dice che molti politici italiani dormano poche ore per notte e la storia tramanda che a Winston Churchill bastassero tre ore di sonno o poco più per stare bene. Che invidia, penserà quella grossa fetta di italiani che soffre d' insonnia. Disturbo che il giorno dopo può costare caro al lavoro o a scuola. Se si dorme male, infatti, al mattino si è nervosi, di cattivo umore, stanchi e mentalmente poco efficienti. Parola di Robert Stickgold, professore di psichiatria della Harvard Medical School al Massachusetts Mental Health Center, che ha condotto uno studio, pubblicato sulla rivista Nature Neuroscience, in cui mette in luce l' importanza del sonno per godere di una memoria brillante. Ricerche condotte in Italia, Scandinavia, Canada, Francia, Stati Uniti e Spagna sono concordi nel constatare che più del 50% della popolazione soffre di una qualche forma di insonnia. Come conferma la fotografia del problema realizzata dal Progetto Morfeo con l' aiuto di 800 medici di base e 16 centri di medicina del sonno su un campione di 3.200 italiani: il 54% ha dichiarato di dormire poco e male. Le varie forme «Innanzitutto bisogna chiarire che l' insonnia non è una malattia, ma un sintomo. Ne soffre chi dice di aver dormito poco e male - esordisce Elio Lugaresi, docente di neurologia all' Università di Bologna -. Alcune forme dipendono da malattie neurologiche, come l' Alzheimer, o dalla cosiddetta "insonnia fatale familiare", patologia molto rara (30 famiglie in tutto il mondo), a causa della quale si perde la capacità di dormire. Ma l' insonnia del linguaggio comune è come il mal di testa: colpisce chiunque, dal bambino all' anziano, dallo studente al turnista; si manifesta all' improvviso, può essere passeggera o diventare un disturbo persistente».

«Certe persone, per fortuna poche, dormono male fin da bambini e la causa è da ricercare in un cattivo funzionamento del sistema dell' ipnoinduzione [...] »

Tratto da “Corriere della Sera” del 24/12/2000



## **Capitolo 1. INTRODUZIONE**

L'obiettivo principale di questa tesi è di presentare, attraverso uno strumento di valutazione clinica e di ricerca condotto sui farmaci atti a contrastare i principali disturbi del sonno (in particolare l'insonnia), l'utilizzo dei farmaci ipnotici ed in particolare del Songar® (Triazolam), inquadrandolo, secondo le tecniche di informazione scientifica.

Analizzeremo pertanto l'utilizzo del depliant del Songar® come strumento di informazione scientifica nei confronti dei medici, rispetto ai suoi benefici, alle sue particolari caratteristiche e ai suoi punti di forza ma soprattutto valuteremo le strategie di marketing utilizzate nella struttura e composizione del depliant stesso. Queste valutazioni faranno riferimento anche al confronto e alla correlazione con gli altri farmaci che vengono comunemente utilizzati per il trattamento dell'insonnia e per indurre il sonno.

### **1.1 Il Sonno: Fisiologia**

Anche se il sonno costituisce circa il 25% della nostra vita, non è facile dare una definizione assoluta del fenomeno. Possiamo spiegarne alcune funzioni, dividerlo in fasi, interpretarne la macrostruttura e definirne la microstruttura, raccontare poesie, scrivere romanzi, citare aneddoti, ma ancora molto resta da chiarire sul Sonno e sui meccanismi che ne regolano l'andamento. Spesso, infatti, siamo solo spettatori che registrano l'andamento spontaneo delle varie fasi; abbiamo imparato a leggerne alcune manifestazioni elettriche e siamo in grado di correlare determinati fenomeni a specifiche fasi, ma continuiamo a stupirci di quanto accade mentre dormiamo, sia a livello puramente elettrico studiando l'Elettroencefalogramma, che a livello comportamentale. Basti pensare ai sogni.

Non v'è dubbio che il Sonno sia passato da interesse di pochi Neurofisiologi a materia di studio per diversi specialisti, a causa delle relazioni tra i suoi disturbi ed alcune importanti patologie.

### **1.2 Definizione generica:**

Il sonno è definito come uno stato di riposo contrapposto alla veglia. In realtà questa definizione, come altre definizioni che si possono trovare, (periodica sospensione dello stato di coscienza durante la quale l'organismo recupera energia; stato di riposo fisico e psichico, caratterizzato dalla sospensione, completa o parziale, della coscienza e della volontà, dal rallentamento delle funzioni neurovegetative e dall'interruzione parziale dei rapporti senso-motori del soggetto con l'ambiente, indispensabile per il ristoro dell'organismo) non è completamente vera. Come la veglia, infatti, il sonno è un processo fisiologico attivo che coinvolge l'interazione di componenti multiple del sistema nervoso centrale ed autonomo.

Infatti, benché il sonno sia rappresentato da un apparente stato di quiete, durante questo stato avvengono complessi cambiamenti a livello cerebrale che non possono essere spiegati solo come un semplice stato di riposo fisico e psichico. Ad esempio, ci sono alcune cellule cerebrali che in alcune fasi del sonno hanno una attività 5-10 volte maggiore rispetto alla veglia. Due caratteristiche fondamentali distinguono il sonno dallo stato di veglia: la prima è che il sonno erige una barriera percettiva fra mondo cosciente e mondo esterno, la seconda è che uno stimolo sensoriale (ad esempio un rumore forte) può superare questa barriera e svegliare chi dorme. Un adeguato sonno è biologicamente imperativo ed appare necessario per sostenere la vita.



### **1.3 Definizione e differenza da altri stati di alterazione di coscienza:**

È difficile dunque dare una definizione precisa del sonno. Una delle più calzanti è quella data nel 1985 da Fagioli e Salzarulo che lo presentano come "uno stato dell'organismo caratterizzato da una ridotta reattività agli stimoli ambientali che comporta una sospensione dell'attività relazionale (rapporti con l'ambiente) e modificazioni dello stato di coscienza: esso si instaura autonomamente e periodicamente, si autolimita nel tempo ed è reversibile".

Un'altra definizione data è: il sonno, è uno stato prontamente reversibile di ridotta attività ed interazione con l'ambiente circostante. La dizione "prontamente reversibile" non si può quindi associare al coma o all'anestesia che, rispettivamente, sono una patologia e uno stato di quiete indotto farmacologicamente.

Pieron invece lo definisce come "uno stato fisiologico periodicamente necessario, con una ciclicità governata da pace-maker circadiani che organizzano il ciclo sonno-veglia in modo relativamente indipendente dalle condizioni esterne e caratterizzato da un'interruzione dei rapporti sensoriali e motori che collegano il soggetto con il suo ambiente".

Il sonno appare quindi come un distacco reversibile e periodico dallo stato di coscienza o di percezione dell'ambiente circostante.

E' una condizione comune a tutti gli esseri appartenenti al regno animale ed in misura diversa anche a quello vegetale, così da immaginare una sua necessità biologica. E' quindi una funzione indispensabile alla vita. Nell'uomo adulto il sonno fisiologico ha una sua architettura ben definita; essa è costituita da 4 cicli per notte (fino a poco tempo fa se ne consideravano 5), i quali si suddividono in due più grandi fasi che si alternano REM e non REM.

Il sonno quindi si differenzia da altri stati di alterazione di coscienza:

- Col sonno l'abolizione dello stato di vigilanza è, come già detto, reversibile. Quindi il soggetto può risvegliarsi dopo stimolo anche non doloroso.
- Lo stupor, diversamente, è un'alterazione dello stato di coscienza dal quale ci si può risvegliare dopo somministrazione di uno stimolo doloroso.
- Lo stato comatoso è un'alterazione dello stato di coscienza dal quale non ci si può risvegliare dopo somministrazione di uno stimolo doloroso.
- Ben più grave è la morte cerebrale con la cessazione irreversibile di tutte le attività cerebrali.

### **1.4 Significato del sonno:**

Esistono numerose teorie affascinanti sulle funzioni del sonno che includono la restaurazione del corpo e del cervello, la conservazione dell'energia attraverso il riposo forzato, la termoregolazione, il rafforzamento ed il consolidamento della memoria attraverso la rimozione di ricordi irrilevanti dall'accumulo cerebrale sensoriale, l'integrità della rete sinaptica e neuronale. Appare comunque chiaro che il sonno svolge una funzione vitale, come è dimostrato dall'evidenza che la privazione di sonno è fatale negli animali, nonché dagli straordinari fenomeni adattativi visibili in numerose specie animali che si sono evolute in modo tale da preservare il sonno. Ecco che le illustriamo le varie teorie:

#### **1.4.1 Teoria del recupero:**

Secondo questa teoria, il sonno avrebbe la funzione di ristorare l'organismo: in particolare il sonno avrebbe una funzione di recupero sull'organismo durante le fasi NREM e di recupero e fissazione della memoria (facilitando l'incorporazione di nuovi comportamenti appresi in veglia) durante le

fasi REM. Solitamente, si consiglia di dormire almeno 8 o 9 ore. Se un individuo è sottoposto a più di queste ore di base sarà pervaso da uno stato di tranquillità e di stanchezza poiché il nostro organismo tende a conservare lo stato di massima rilassatezza. Ciononostante, se si dovessero fare anche solo 5 ore di sonno, la cosa non avrebbe molta rilevanza sull'organismo; possono però sorgere dei problemi dopo almeno quattro mesi di sonno disturbato. Secondo uno studio recente, 7 ore di sonno, oltre ad essere sufficienti per un perfetto recupero fisiologico, determinano anche una maggior longevità.

#### **1.4.2 Teoria della conservazione dell'energia:**

Questa teoria si fonda sull'osservazione nella quale durante il sonno si assiste ad una riduzione dell'attività metabolica del 10% e della temperatura del corpo. Questo dato ha poco valore nell'uomo ma assume grande significato dal punto di vista evolutivo; gli animali poichilotermitici come i rettili, i mammiferi e gli uccelli hanno bisogno di un notevole dispendio di energia per mantenere costante la temperatura interna. Per questo motivo la riduzione di temperatura che si verifica soprattutto durante le prime fasi del sonno avrebbe il significato di preservare energia. Questo processo è lo stesso che permette a molti animali di iniziare il processo di letargo.

#### **1.4.3 Teoria dell'apprendimento:**

Secondo questa teoria il sonno e soprattutto il sonno REM avrebbe un ruolo determinante per la maturazione del sistema nervoso centrale, infatti durante la fase REM si assiste ad un incremento dell'attività cerebrale. In studi sperimentali uomini sottoposti a sessioni intensive di apprendimento presentavano un aumento significativo del sonno REM, espressione del processo di fissazione dei dati appresi nella memoria a lungo termine. I neonati presentano una percentuale maggiore di sonno REM rispetto agli adulti ed agli anziani parallelamente alla maggiore capacità di apprendere.

#### **1.4.4 Teoria evolutiva:**

Il sonno secondo la teoria evolutiva si sarebbe sviluppato in relazione al concetto di rapporto predatore-predatori ovvero in relazione alle influenze dell'ambiente. Durante il sonno le prede attraggono meno l'attenzione dei predatori, ma dall'altra parte sono anche più vulnerabili in quanto meno sensibili agli stimoli. Ad esempio gli erbivori dormono per periodi brevi in modo da avere tempo di procacciarsi il cibo e vigilare contro i predatori. Gli animali carnivori essendo meno in pericolo e procacciandosi più velocemente il cibo possono dormire più a lungo. Basti pensare che l'animale che presenta la quantità di sonno REM maggiore (circa 200 minuti) è proprio l'animale meno a rischio ambientale: il gatto domestico.

### **1.5 Le fasi del sonno:**

Il sonno non è un fenomeno passivo, omogeneo e statico, ma è un processo dinamico, complesso e attivo, che dal punto di vista comportamentale e neurofisiologico è distinto in due fasi principali: nel 1953 Eugene Aserinsky e Nathaniel Kleitman scoprirono il sonno REM, caratterizzato dalla presenza di movimenti oculari rapidi, che si differenziava dunque dal sonno non REM (NREM) privo di movimenti oculari rapidi. Tali fasi (NREM/REM) si succedono nel corso del sonno con una ciclicità pari a circa 70-120 minuti. Furono Kleitman e Dement nel 1963 che descrissero per la prima volta l'alternanza, durante il periodo di sonno, del sonno REM e NREM in cicli, introducendo il concetto di architettura del sonno. La struttura del sonno può essere studiata ed

analizzata utilizzando tecniche diverse: l'analisi classica standardizzata da Rechtschaffen e Kales, di tipo categoriale, consente di costruire dei diagrammi ipnici (ipnogrammi) in grado di fornire informazioni relative alla cosiddetta *architettura o macrostruttura* del sonno, ossia riguardanti la rappresentazione e successione dei vari stadi e cicli del sonno. L'analisi microstrutturale consente l'identificazione del *pattern alternante ciclico* (CAP) che è costituito dall'alternanza di sequenze caratterizzate da una superficializzazione del sonno (fase A o fase di attivazione), subito seguita da periodi di ripristino dell'attività EEG propria di quella fase del sonno (fase B o fase di stazionarietà).

### 1.5.1 La Macrostruttura del Sonno:

La macrostruttura o architettura del sonno, riguarda la rappresentazione e successione dei vari stadi e cicli del sonno. La regolazione del sonno dipende da tre ordini di fattori:

- 1) Un processo circadiano, legato al ritmo giorno/notte, che si ripete quindi ogni 24 ore (25 nell'uomo), controllato dall'orologio biologico interno; è un meccanismo ciclo sonno-veglia che non dipende dalle abitudini.
- 2) Un processo omeostatico, capace di autoregolarsi e pertanto di mantenere in equilibrio stabile le caratteristiche del meccanismo sonno/veglia, determinato dalla durata della veglia precedente; talora è anche definito: propensione al sonno per stanchezza.
- 3) Un processo ultradiano (che compare più volte nell'arco delle 24 ore) che regola l'alternanza del sonno Non REM (NREM) e REM. Il sonno REM inizia quando si raggiunge una soglia efficace di slow wave activity (cosiddetta SWA).

La quantità di sonno e la distribuzione relativa delle fasi di sonno NREM e di sonno REM si modifica nel corso della vita. La massima quantità di sonno si osserva nel neonato. Con il passare degli anni si riduce soprattutto la quantità del sonno REM.

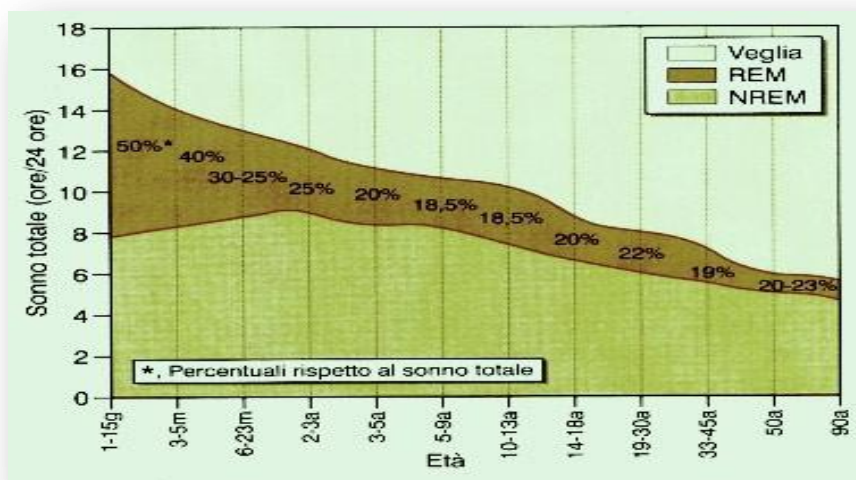


Figura 1 - quantità di sonno e distribuzione relativa delle fasi di sonno NREM e di sonno REM nel corso della vita

Tradizionalmente, tre misure principali sono state usate per definire la fisiologia del sonno:

- l'elettroencefalogramma (convenzionalmente abbreviato come "EEG") che traduce l'attività cerebrale in onde elettriche.
- l'elettroculogramma (convenzionalmente abbreviato come "EOG") registra i movimenti oculari e li traduce in onde elettriche
- l'elettromiogramma (convenzionalmente abbreviato come "EMG") che registra l'attività muscolare (solitamente in polisonnografia quella del muscolo miloioideo).

Questi tre parametri definiscono il montaggio del sonno della polisonnografia. A questi parametri possono essere aggiunti altri parametri come la pressione arteriosa, la pH-metria esofagea, la temperatura corporea e altri che definiscono il montaggio libero.

Alla fine degli anni sessanta, dopo la scoperta del sonno REM e NREM e del concetto di ciclicità di queste due fasi all'interno del sonno è nata la necessità di classificare in maniera standard le variazioni elettroencefalografiche che si verificavano durante il sonno in maniera macroscopica. Nel 1968 Rechtschaffen e Kales basandosi sull'analisi dei parametri elettroencefalografici, elettromiografici ed elettrooculografici classificarono il sonno in 5 stadi: 4 stadi NREM (stadio 1; stadio 2; stadio 3; stadio 4) ed uno stadio REM.

### **1.5.2 Specificità delle varie fasi:**

Il sonno presenta un'alternanza regolare di fasi non-REM e REM costituita da cicli di durata simile tra loro. Dopo l'addormentamento il soggetto passa progressivamente dallo stadio 1 del sonno non-REM allo stadio 4, dopodiché ritorna fino allo stadio 3 o allo stadio 2 e quindi, tra i 70 e i 90 minuti dopo l'addormentamento, si verifica la prima fase di sonno REM che dura circa 15 minuti. Alla fine della prima fase di sonno REM si conclude il primo ciclo che dura all'incirca dagli 80 ai 100 minuti. Dopo il primo ciclo se ne susseguono altri di durata piuttosto costante ma dove il sonno REM tende ad aumentare in durata a scapito del sonno non-REM, in particolare degli stadi 3 e 4 (sonno profondo) che si fanno più brevi. Durante la notte, alla fine, il sonno REM costituisce circa il 25% della durata totale del sonno. È possibile che tra i vari cicli vi siano momenti di veglia. Il periodo di sonno viene rappresentato graficamente mediante gli ipnogrammi che illustrano il succedersi delle fasi di veglia e sonno in rapporto al tempo. Una più recente classificazione degli stadi del sonno ha abolito la distinzione tra stadio 3 e 4, accorpandoli in un unico stadio di sonno profondo, denominato N3.

#### ***Veglia (stadio W)***

Durante la veglia l'EEG alterna fondamentalmente tra due pattern. Un pattern chiamato di "attivazione" (o pattern desincronizzato) caratterizzato da onde di basso voltaggio (10-30 microvolt) ed alta frequenza (16-25 Hz) ed un secondo chiamato "attività alfa" caratterizzato da onde sinusoidali di 8-12 Hz. L'attività alfa è tipicamente presente ed abbondante quando il soggetto è rilassato ad occhi chiusi. Il pattern di attivazione è presente quando il paziente è in stato di attenzione ad occhi aperti. I movimenti oculari sono sia rapidi che lenti e il tono muscolare è medio-alto.

#### ***Stadio 1***

Durante lo *stadio 1* l'attività alfa diminuisce, il pattern di attivazione scarso, L'EEG è costituito principalmente da onde di basso voltaggio di frequenza mista tra i 3-7 Hz. I movimenti degli occhi sono ancora presenti ma lenti, rotanti e oscillatori (non in opposizione di fase come nella fase REM). L'elettromiogramma mostra una attività tonica persistente benché di intensità inferiore rispetto alla veglia.

#### ***Stadio 2***

Nello *stadio 2* è presente una attività di fondo di voltaggio relativamente basso, con frequenza variabile ma vicina alle onde theta (3-7 Hz). Lo stadio 2 è caratterizzato dalla presenza di due componenti, i cosiddetti complessi K e i fusi del sonno (o *spindles*). Questi ultimi di

provenienza talamica, mancano nell'insonnia familiare letale, malattia mortale per la privazione del sonno. I movimenti degli occhi sono lenti, mentre l'EMG si riduce ulteriormente.

### **Stadio 3**

Nello *stadio 3*, il 20% - 50% di ogni epoca (convenzionalmente un periodo di registrazione EEG di 30 sec.) deve contenere attività Delta ovvero onde EEG di grande ampiezza (>75 microvolt) e bassa frequenza (circa 0,5 - 4 Hz). Il tono muscolare in questo stadio è lievemente ridotto ed i movimenti degli occhi praticamente assenti. I fusi del sonno possono presentarsi oppure no, mentre sono presenti i complessi K, sebbene spesso siano difficilmente distinguibili dalle onde delta.

### **Stadio 4**

Lo *stadio 4* è caratterizzato dalla presenza di onde delta, che qui raggiungono la massima ampiezza e la minima frequenza, per più del 50% di ogni epoca. Come per lo stadio 3, i fusi possono essere assenti o presenti mentre i complessi K sono presenti, ma pressoché irriconoscibili dal ritmo delta di fondo. I movimenti degli occhi non sono presenti mentre persiste uno stato di attivazione muscolare tonica molto basso. In questa fase l'attività metabolica del cervello è ridotta (minor consumo di ossigeno e glucosio). Se il soggetto si sveglia in questa fase può rimanere confuso per qualche minuto.

### **Stadio REM**

Lo *stadio REM* è caratterizzato da un EEG a basso voltaggio con frequenze miste. L'EEG del sonno REM ricorda molto quello dello stadio 1 se non per le caratteristiche scariche di onde con la caratteristica morfologia a 'dente di sega'. Compaiono le onde PGO (ponto-genicolo-occipitali), l'attività dell'ippocampo si fa sincronizzata con la comparsa di onde theta. Lo stadio prende il nome dai movimenti oculari rapidi e per il basso tono dei muscoli mentonieri. Inoltre questa fase è caratteristica per la paralisi dei muscoli (per evitare di mimare i sogni) e perché è quella in cui si verificano prevalentemente i sogni. Il cervello consuma ossigeno e glucosio come se il soggetto fosse sveglio e stesse svolgendo un'attività intellettuale. Se ci si sveglia in questa fase si è perfettamente orientati. Questo stadio è caratterizzato anche da un controllo più impreciso delle funzioni vegetative dell'organismo, infatti la pressione arteriosa aumenta e subisce sbalzi, la frequenza cardiaca aumenta e possono comparire extrasistoli, aumenta la frequenza respiratoria che si fa più irregolare inoltre è in parte compromessa la termoregolazione. Si possono verificare erezione del pene nell'uomo e modificazioni genitali nella donna. Il sonno REM tende a ridursi con l'avanzare dell'età e raggiunge un picco all'età di 1 anno per poi diminuire in favore del sonno non-REM.

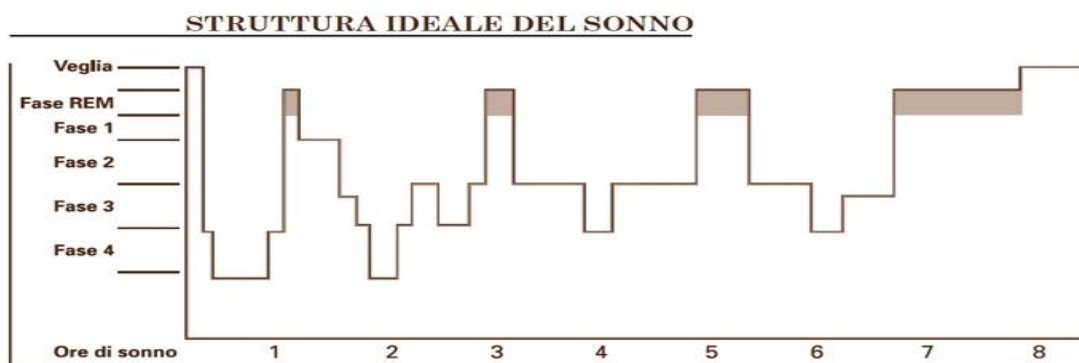


Fig.2

**SONNO PROFONDO (fasi 3 e 4) = ricarica di energie fisiche**

**SONNO REM = ricarica di energie mentali**

Esempio di sonno normale, con 4 cicli che terminano ognuno con una fase REM di durata crescente, fino al risveglio.

In genere, una persona che dorme procede dalla veglia attraverso le quattro fasi di sonno NREM fino a raggiungere il primo periodo REM. Il dormiente ritorna quindi al sonno non-REM, e il ciclo ricomincia.

Negli adulti sani, gli stadi più profondi del sonno NREM (stadi 3 e 4 o "sonno a onde lente") si verificano soprattutto nei primi due cicli. I periodi REM nella prima metà del periodo di sonno di un adulto sono brevi, ma si allungano in cicli successivi. Idealmente, si dovrebbe essere in grado di dormire bene attraverso questi cicli su base regolare (figura 3)

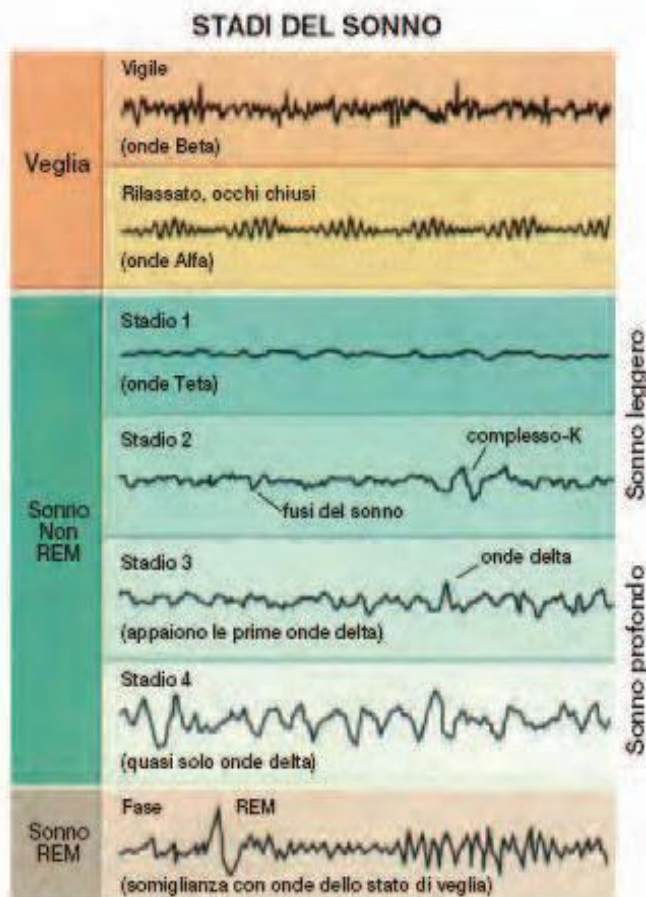
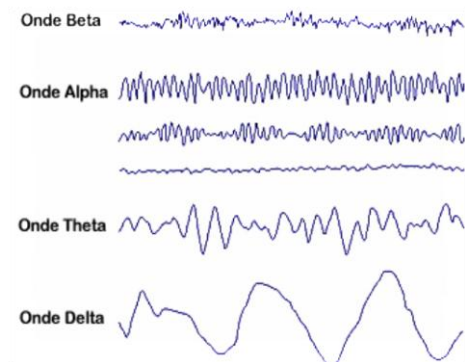


Figura 3 - Attività cerebrale durante le diverse fasi del sonno, registrata da elettroencefalogramma (EEG).



### 1.5.2 La Microstruttura del sonno

La Microstruttura del sonno (CAP, Cycling Alternative Pattern) è costituita dalla disposizione periodica dei microrisvegli che durante il sonno configurano un ritmo fisiologico fondamentale. Durante gli stadi NREM sono presenti fasi di sonno instabile caratterizzato da microrisvegli periodici della durata di pochi secondi, che interrompono la continuità del sonno senza consapevolezza da parte del soggetto che dorme.

### 1.5.3 Stato di attivazione di aree cerebrali durante il sonno:

Durante il sonno sono attivi il tegmento pontino, la circonvoluzione paraippocampale, l'amigdala, l'ippocampo, la corteccia del cingolo anteriore, aree corticali temporo-occipitali, aree limbiche, alcuni nuclei del talamo e parte del proencefalo basale. Sono invece deattivati la corteccia



prefrontale dorsolaterale, la corteccia del cingolo posteriore e la corteccia parietale. Gli aspetti emozionali dei sogni sembrano avere origine nelle aree limbiche e paralimbiche, nell'amigdala e nella corteccia anteriore del cingolo mentre la deattivazione della corteccia prefrontale renderebbe conto della difficoltà nel ricordare i sogni nella veglia.

### 1.5.3.1 Controllo della veglia e del sonno:

Il ciclico alternarsi di veglia e sonno è controllato da sistemi neuronali che si trovano in particolare nel tronco encefalico e nel diencefalo. Alcuni sistemi promuovono e mantengono la veglia mentre altri promuovono e mantengono il sonno.

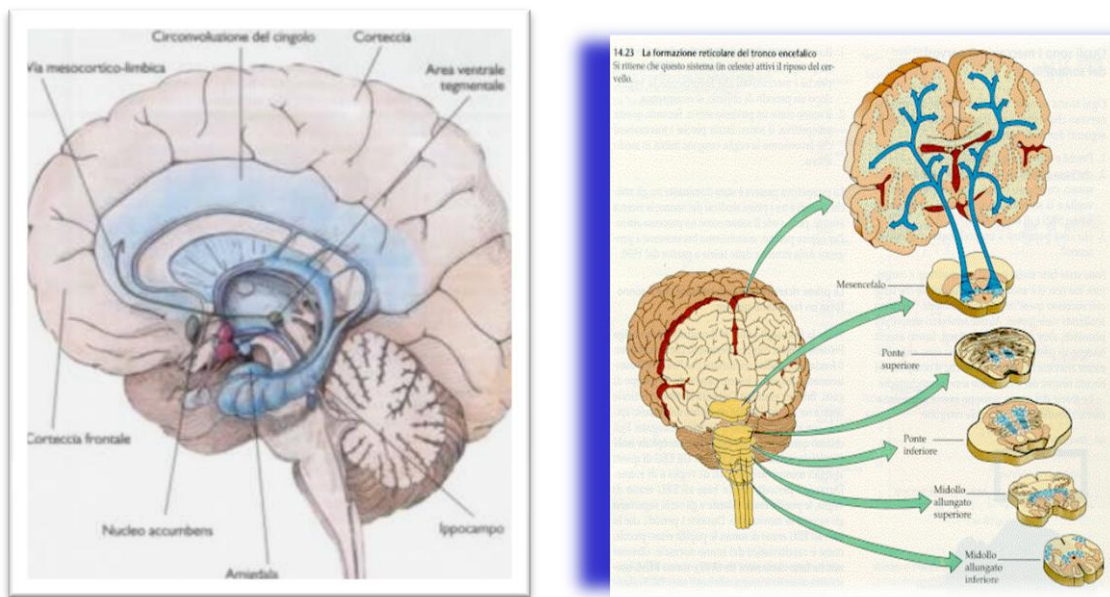


Figura 4 - le varie strutture del cervello che controllano il sonno e la veglia

#### Sistemi che controllano la veglia:

- Un primo sistema che controlla e mantiene lo stato di veglia è rappresentato dai nuclei aminergici del tronco encefalico, in particolare dai neuroni noradrenergici del locus coeruleus e dai neuroni serotonergici dei nuclei del rafe, si presume però che abbiano un ruolo anche i neuroni dopaminergici della sostanza nera. Questi neuroni proiettano diffusamente alla corteccia, al talamo, all'ipotalamo e all'ippocampo. Quando il soggetto è vigile, la frequenza di scarica dei neuroni di questi sistemi è massima, si riduce notevolmente durante il sonno non-REM e quasi del tutto durante il sonno REM, ciò fa pensare che siano sistemi coinvolti nel mantenimento della veglia. Questi neuroni possono anche andare incontro a fenomeni di autoinibizione che favoriscono il sonno. Condizioni che ne stimolano l'attività promuovono la veglia, se invece questi sistemi vengono inibiti viene promosso il sonno. Se però sembra vero che la stimolazione del sistema noradrenergico stimoli e mantenga la veglia, la serotonina, pur stimolando anch'essa la veglia, favorisce, nel tempo, la sintesi e il rilascio di sostanze che promuovono il sonno ed inibisce i neuroni colinergici del prosencefalo basale, coinvolti nel mantenimento della veglia, svolgendo quindi un ruolo ambiguo.

- Un secondo sistema che promuove la veglia è costituito dai neuroni colinergici del prosencefalo basale. Questi neuroni proiettano alla corteccia, attivandola, all'ippocampo e all'amigdala, e, oltre che durante la veglia, sono attivi durante la fase REM, poco attivi in quella non-REM. Sono inibiti da terminazioni serotoninergiche provenienti dai nuclei del rafe.
- I nuclei colinergici del tronco encefalico comprendono il nucleo laterodorsale del tegmento pontino e il nucleo del rafe che sono costituiti da due popolazioni di neuroni. Una prima popolazione è caratterizzata da neuroni attivi durante il sonno REM, che scaricano a bassissima frequenza durante la veglia e il sonno non-REM e che proiettano ai nuclei aminergici del tronco encefalico. La seconda popolazione è costituita da neuroni la cui frequenza di scarica è massima durante la veglia e durante il sonno REM e che proiettano al talamo e all'ipotalamo, attivandoli.
- Il nucleo tuberomammillare contiene i neuroni istaminergici ipotalamici che proiettano diffusamente a quasi tutto il sistema nervoso centrale promuovendo il mantenimento della veglia e sono massimamente attivi in questa fase. L'inibizione di questi neuroni con antistaminici induce sonnolenza.
- L'ipotalamo postero-laterale comprende un piccolo gruppo di neuroni orexinergici che mantengono la veglia e sono coinvolti anche nella regolazione dell'assunzione di cibo. Proiettano diffusamente alle strutture coinvolte nella regolazione del ciclo sonno-veglia nel sistema nervoso centrale.

#### **Sistemi che controllano il sonno:**

Il nucleo preottico ventrolaterale dell'ipotalamo anteriore, altre aree ipotalamiche e del prosencefalo basale contengono neuroni GABAergici e neuroni rilascianti galanina che proiettano alle strutture coinvolte nel mantenimento della veglia e le inibiscono, favorendo il sonno, fase nella quale presentano la massima frequenza di scarica.

- Il rilascio di adenosina da parte del metabolismo cerebrale si accompagna ai periodi di veglia. Questa sostanza, interagendo con i suoi recettori, inibisce i circuiti che promuovono la veglia ed attiva quelli che promuovono il sonno, principalmente disinibendo i neuroni GABAergici del nucleo preottico ventrolaterale dell'ipotalamo anteriore. La caffeina e stimolanti correlati invece contrastano l'effetto dell'adenosina perché le impediscono il legame ai suoi recettori.
- Le citochine possono promuovere il sonno in condizioni fisiologiche o patologiche.

### **1.6. Il sonno dall'infanzia all'età adulta e all'anziano:**

Nel neonato il sonno ha un ritmo polifasico: ritmico, ritmico ad onde lente, lento, alternante. Con lo sviluppo il sonno diventa bifasico. Le tre caratteristiche del sonno del neonato sono:

- Alternanza: il nucleo sovrachiasmatico regola il sonno e la veglia.
- Quantità: preminente nella prima fase della vita va man mano a ridursi con lo sviluppo, resta costante durante l'adolescenza per poi diminuire nella vita adulta.
- Sonno REM: nelle prime due settimane di vita la sua percentuale sulle ore totali di sonno è del 50%, vista la sua importante funzione integrativa della memoria, in seguito si riduce.

I neonati dormono circa 16-18 ore al giorno ed il loro sonno è equamente distribuito nell'arco delle 24 h. Dal sesto mese di vita il sonno scende intorno alle 14-15 ore al giorno ed inizia ad emergere



un *pattern* diurno. Questa quota giornaliera di sonno rimane praticamente stabile fino all'anno di vita.

Un ulteriore graduale passaggio verso le 10-12 ore avviene tra i tre ed i cinque anni di vita. All'età di 10 anni la quantità di sonno giornaliera si aggira intorno alle 10 ore o meno. La quantità di sonno giornaliera continua a decrescere durante l'adolescenza fino a trovare una stabilità nel *pattern* adulto. In parallelo tuttavia la diminuzione di ore complessive di sonno nell'adolescenza è accompagnata da un aumento della tendenza ad addormentarsi durante il giorno.

I principali stati comportamentali riscontrati nell'adulto sono: lo stato di veglia, lo stato di rilassamento con un andamento più armonioso e lento, la sonnolenza con andamento basso, il sonno, il sonno profondo e lo stato di coma.

L'anziano dorme circa 6-7 ore per notte, tuttavia la qualità del sonno è assai diversa da quella del giovane. Il sonno è infatti molto più frammentato da momenti di veglia ed è a volte più suscettibile ai possibili disturbi ambientali. Una possibile interpretazione di questi fatti è che il bisogno di sonno si riduce nelle persone anziane.

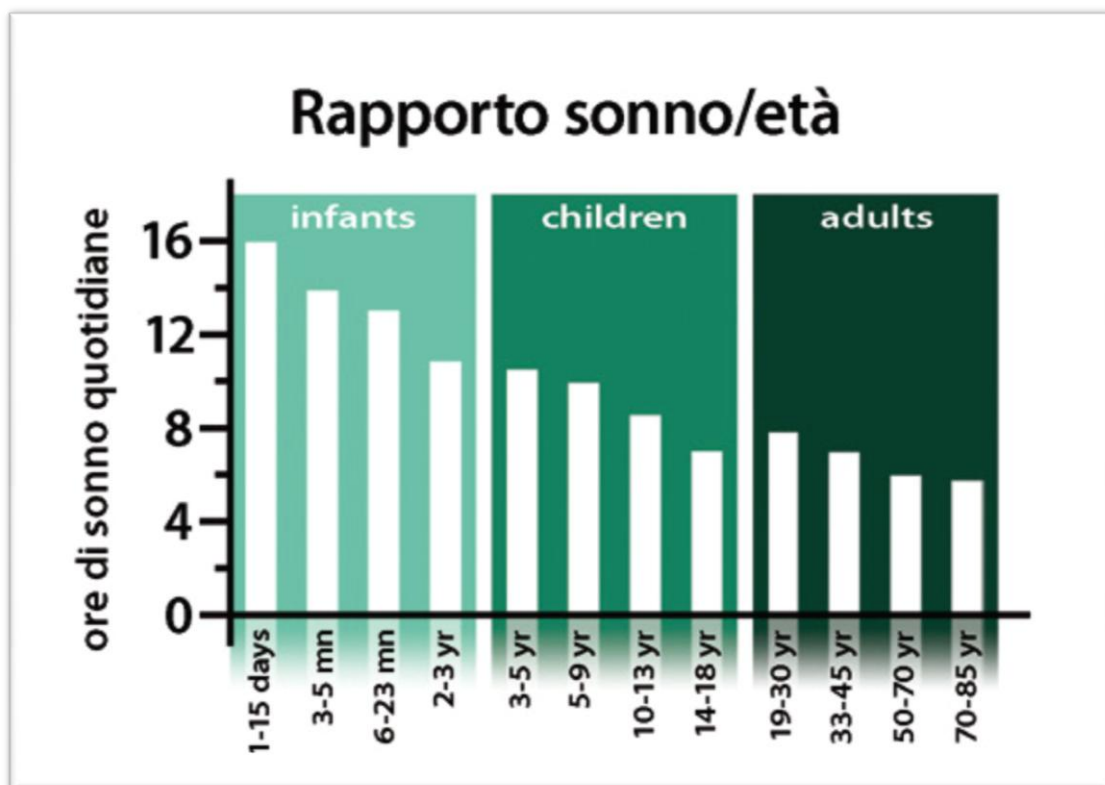


Figura 5 - rapporto Sonno/Età dall'infanzia fino alla vecchiaia

## **Capitolo 2. I PRINCIPALI DISTURBI DEL SONNO**

E' sempre più percepita l'importanza del sonno per la nostra vita; è anche una delle poche attività che sosteniamo per gran parte del giorno, dall'infanzia alla vecchiaia. Molte persone, tuttavia, soffrono di qualche disturbo del sonno sufficiente per recarsi in visita dal medico. Le lamentele più comuni riguardano il dormire troppo poco, la sensazione di eccessiva sonnolenza diurna o i disturbi e le difficoltà durante il sonno, o ancora circostanze difficilmente spiegabili come ad esempio il sonnambulismo.

Questi non sono problemi banali. Se si hanno disturbi durante il sonno e la veglia si è chiaramente a rischio di patologia e può essere compromesso l'andamento lavorativo, i rapporti sociali e l'aspetto psicologico. I sintomi di insonnia e di eccessiva sonnolenza diurna possono derivare da diverse malattie, ognuna delle quali richiede una valutazione ed un trattamento specifici.

### **2.1 Come dormiamo:**

Come già precedentemente detto, il cervello ha tre stati principali di attività e funzione: la veglia, lo stato di Rapid Eye Movement (detto più semplicemente stato REM) del sonno, e lo stato non-REM (NREM) del sonno. E' durante il sonno REM, identificabile perché gli occhi della persona addormentata si spostano rapidamente sotto le sue palpebre, che abbiamo i nostri sogni più vividi. In questo stato, il cervello diventa elettricamente e metabolicamente attivo; infatti, letture elettroencefalografiche (EEG) effettuate durante il sonno REM sembrerebbero simili a quelle registrati quando si è svegli. Allo stesso tempo, nella fase REM il cervello "disinserisce" automaticamente i muscoli. Anche in un sogno vivido ed estremamente movimentato, non si può reagire se non con attività mentale. Il sonno sano consiste in una serie di cicli ricorrenti, da 70 a 120 minuti di lunghezza ognuno, di sonno NREM e sonno REM.

In genere, una persona che dorme procede dalla veglia attraverso le quattro fasi di sonno NREM fino a raggiungere il primo periodo REM. Il dormiente ritorna quindi al sonno non-REM, e il ciclo ricomincia.

Negli adulti sani, gli stadi più profondi del sonno NREM (stadi 3 e 4 o "sonno a onde lente") si verificano soprattutto nei primi due cicli. I periodi REM nella prima metà del periodo di sonno di un adulto sono brevi, ma si allungano in cicli successivi. Idealmente, si dovrebbe essere in grado di dormire bene attraverso questi cicli su base regolare.

### **2.2 Come valutare i disturbi del sonno:**

La diagnosi delle condizioni che alterano il sonno di un individuo inizia con la compilazione di una accurata anamnesi medica e psichiatrica. Il medico dovrebbe esaminare le esperienze individuali nell'arco di tutta la giornata (24 ore), non occupandosi solo di ciò che avviene durante la notte. L'impatto del sonno interrotto sull'umore del giorno successivo, la stanchezza, eventuali dolori muscolari, deficit attentivi e ridotta concentrazione possono essere estremamente significativi. Spesso i medici richiedono la stesura di un "diario del sonno", un registro di almeno due settimane in cui le persone registrano i loro modelli di sonno e veglia, l'eventuale pisolino e l'attività durante il giorno, l'uso di stimolanti, l'assunzione di ipnotici (farmaci attivi sul sonno) o la quantità di alcool giornaliera consumata, la dieta, il numero di risvegli durante la notte, per quanto tempo ritengono di aver dormito e il modo in cui percepiscono il loro stato d'animo e la vigilanza durante il giorno.

Solo circa il 4 - 5 % della popolazione generale si lamenta di avere sonnolenza diurna. Una

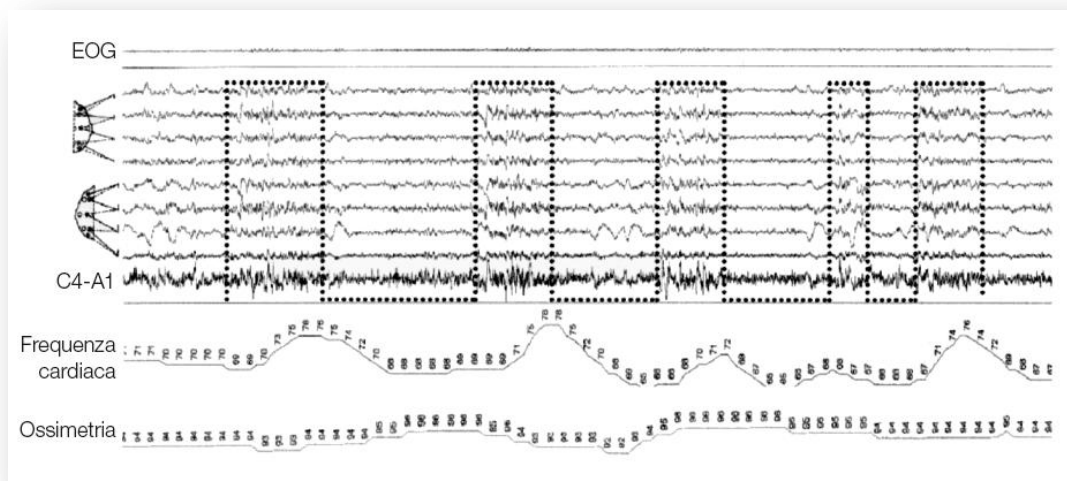
percentuale molto più grande lamenta insonnia o di non essere in grado di addormentarsi la notte. Tuttavia, più della metà delle persone ha sintomi di eccessiva sonnolenza, soprattutto una inconsapevole propensione a sonnecchiare.

La gravità di questo problema si definisce lieve, se una persona si addormenta durante un'attività sedentaria, come guardare la televisione, moderata se una persona scivola verso il sonno durante attività fisica, come ad esempio guidare e severa se il sonno si manifesta durante un'attività fisica che richiede moderata attenzione, come ad esempio parlare o mangiare.

Ovviamente, addormentarsi al volante della nostra auto è molto più pericoloso che addormentarsi durante una conversazione ed i medici generalmente prendono molto sul serio il primo sintomo. Ma addormentarsi mentre si parla, in realtà indica un disturbo più grave perché coinvolge più funzioni del nostro cervello in una sola volta.

I medici sono soliti informarsi su sintomi come la cefalea mattutina, la cataplessia (perdita di forza muscolare innescata da forti emozioni), presenza di allucinazioni durante i periodi di sonnolenza; paralisi del sonno.

I medici, inoltre, intervistano spesso i partner di letto sul comportamento che una persona che dorme non può percepire, come il russare, le pause respiratorie più lunghe di dieci secondi, i movimenti inusuali del corpo ed il sonnambulismo. Sono importanti anche le domande sull'eventuale incontinenza urinaria notturna, su improvvisi episodi di difficoltà respiratoria, sul digrignare i denti (bruxismo) e parlare nel sonno.



*Figura 6 – Mostra lo Stadio 2 di sonno NREM con sequenza di microrisvegli periodici (delimitati dai rettangoli punteggiati aperti sul lato inferiore). Notare il rapporto temporale tra i singoli microrisvegli, gli aumenti della frequenza cardiaca e le oscillazioni della saturazione di ossigeno.*

### 2.3 La Polisonnografia:

La registrazione strumentale di una notte di sonno viene definita Polisonnografia, una metodica che è ad oggi il principale strumento di diagnosi nel campo della medicina del sonno. Un test Polisonnografico approfondito fornisce dati sul sonno, sulla sua struttura (fasi REM e fasi NREM), sulla respirazione, sui livelli di ossigeno, sul ritmo cardiaco, sulla pressione arteriosa e sui movimenti degli arti inferiori o gli spostamenti (posizione) durante la notte. È possibile anche controllare la temperatura corporea e se un uomo ha erezioni durante il sonno. Questo test richiede di trascorrere una notte in una clinica del sonno.

Se avete troppo sonno, la Polisonnografia è ben giustificata, dato il rischio elevato di avere apnee

notturne o narcolessia. I medici possono anche utilizzare la Polisonnografia per altri problemi che si sospetta siano legati al sonno o per i disturbi convulsivi.

La Polisonnografia non è generalmente utilizzata per valutare l'insonnia cronica, tranne quando vi sia il sospetto che la causa principale sia un disturbo del sonno occulto, come le apnee notturne o il mioclono notturno o le contrazioni muscolari involontarie.

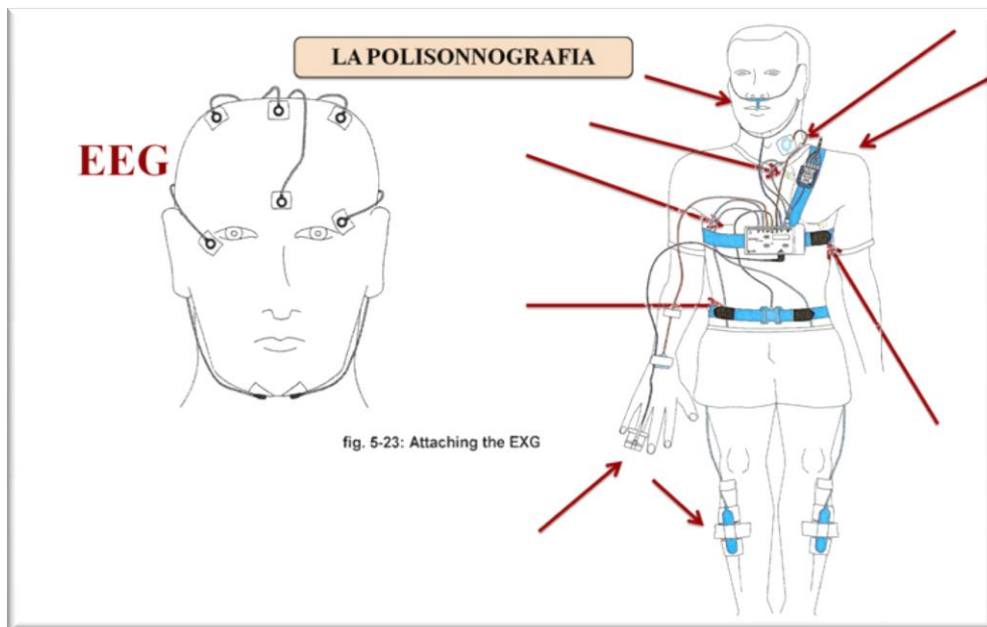


Figura 7 - La Polisonnografia.

Lo Studio Polisonnografico è l'esame diagnostico Gold Standard nei Disturbi del Sonno, in particolare nell'OSAS (Obstruction Sleep Apnea Syndrome, Sindrome delle Apnee ostruttive notturne) consente di identificare con certezza l'esistenza e l'entità delle modificazioni neurofisiologiche e cardiovascolari caratteristiche di questa patologia. Linee guida ben definite sia a livello Nazionale (Associazione Italiana Medicina del Sonno) che Internazionale (American Academy Sleep Medicine), precisano le modalità delle procedure diagnostiche in questione. La Polisonnografia implica una notte di sonno in laboratorio o al proprio domicilio durante la quale sono registrati diversi segnali neurofisiologici e cardiorespiratori.

I. Movimenti oculari rapidi

II. Elettroencefalogramma per rilevare le fasi del sonno ed i risvegli

III. Movimento di torace ed addome per la dinamica respiratoria

IV. Elettrocardiogramma

V. Elettromiogramma degli arti inferiori e del massetere

VI. Saturazione di O<sub>2</sub>

VII. Flusso aereo oro-nasale (termistore/cannula oro-nasale)

Esaminando più nel dettaglio il posizionamento dei sensori di un apparecchio polisonnografico per uno studio che comprenda anche la stadiazione del sonno (figura 7), si dovranno utilizzare sul capo i sensori relativi all'elettroencefalogramma, all'elettrooculogramma ed all'elettromiogramma del massetere.

In questo modo sarà possibile elaborare la macro-e micro struttura del sonno.

Gli altri sensori riguarderanno lo studio cardiorespiratorio del paziente con sospetta OSAS: sono infatti visibili nella figura, la cannula oronasale (che è possibile sostituire con un termistore), un sensore per il russamento, due fasce per i movimenti di torace ed addome, sensori per la

valutazione della sindrome delle gambe senza riposo (che si dispongono a livello del tibiale anteriore di entrambe le gambe), un sensore di posizione installato sul torace, ed infine il sensore per la SaO<sub>2</sub> che è anche un sensore per la frequenza cardiaca ed un rilevatore pletismografico. A questi si aggiungono i sensori toracici per la valutazione dell'elettrocardiogramma continuo notturno i cui risultati saranno poi confrontati con quelli della frequenza rilevata al dito e lo spazio di tempo che intercorre tra il battito cardiaco e la percezione del polso a livello dell'ossimetro costituisce un'interessante modalità di studio della pressione intratoracica (Pulse Transit Time).

## **2.4 Distinzione delle varie patologie del sonno:**

Numerose sono le patologie del sonno, che possono distinguersi in dissonnie e parasonnie.

> Dissonnie: fanno parte del gruppo primario dei disturbi del sonno. Questi disturbi ostacolano l'individuo dal prendere sonno o ne provocano il risveglio precoce. Sono caratterizzate da qualità, quantità od orari disfunzionali del sonno. Le persone che ne soffrono lamentano difficoltà ad addormentarsi, rimanere addormentati, veglia notturna, o combinazioni di questi sintomi. Fattori scatenanti comuni, a volte di disturbi transitori, possono essere lo stress, l'assunzione di sostanze psicotrope, l'abitudine del riposo diurno ed altri.

> Parasonnie: fanno parte anch'esse del gruppo primario dei disturbi del sonno, come le dissonnie ma sono legate prevalentemente ai disturbi psicologici del sonno e dei sogni. Avvengono maggiormente nell'infanzia e nell'adolescenza. Portano dunque anche questa ad un sonno poco ristoratore. Sono: Bruxismo, Enuresi notturna, Incubo notturno, Pavor nocturnus (terrore di addormentarsi), Sindrome da gambe senza riposo, Sonnambulismo, Sonniloquio.

La Classificazione internazionale dei disturbi del sonno (ICSD 2005) ne raggruppa tantissimi (oltre 90). I principali sono:

1. Disturbi respiratori del sonno (sindrome delle apnee notturne, OSAS)
2. Ipersonnia
3. Disturbi del ritmo cardiaco nel sonno
4. Sonnambulismo
5. Disturbi motori del sonno (sindrome delle gambe senza riposo, bruxismo)
6. Narcolessia
7. Insonnia (o insonnia primaria)

### **1. Sindrome delle Apnee Notturme - Sleep Apnea (OSAS):**

Le persone con apnee notturne soffrono di interruzioni ripetute del respiro durante il sonno. Ciò comporta una diminuzione ciclica (ripetuta) della quantità di ossigeno nel sangue, definita ipossia; i pazienti, nel ripristinare una corretta respirazione, attuano, nel sonno e di continuo, ampi movimenti dei muscoli respiratori della gabbia toracica e dell'addome. Il ricorrente incremento dello sforzo ventilatorio può determinare sia bruschi risvegli notturni o microrisvegli non coscienti, sia aumenti patologici della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, in alcuni casi anche centinaia di volte per notte.

Anche se le letture EEG mostrano che il cervello di queste persone raggiunge più volte uno stato di veglia, di solito essi tornano a dormire in modo rapido e non ricordano l'interruzione. Avvertono semplicemente una mancanza di sonno ristoratore al mattino. Spesso, i partner di letto sono allarmati ed avvertono le persone con apnee del sonno del loro problema e le loro osservazioni

sono molto utili per i medici. Anche se di tanto in tanto provocano insonnia, le apnee notturne sono un disturbo tipicamente occulto e subdolo che provoca sonnolenza diurna, difficoltà di concentrazione e deficit intellettivo. Le apnee notturne sono associate ad obesità e russamento e sembrano essere collegato ad ipertensione arteriosa, battito cardiaco irregolare, e morte prematura. Le apnee notturne sono anche legate all'età: colpiscono circa il 24 % delle persone di età superiore ai 65 anni e il 42 % di anziani che vivono in case di cura.

#### Fisiopatologia:

E' importante sapere che le apnee sono fenomeni respiratori di diverso tipo: abbiamo evidenza di apnee (o ipopnee) ostruttive quando il meccanismo che le determina è una chiusura (ostruzione) temporanea delle vie respiratorie, mentre le apnee sono definite centrali, quando ad essere alterato è il meccanismo che controlla la respirazione. Nel primo caso il torace e l'addome si muovono con energia nel tentativo di incamerare aria, fino al cosiddetto "sussulto" respiratorio; nel secondo caso, torace ed addome sono completamente fermi in quanto a mancare è la capacità di riconoscere il "bisogno" di respirare, in altre parole la sensibilità alla quantità di ossigeno ed anidride carbonica nel sangue circolante.

Vengono considerate significative le apnee e le ipopnee di durata superiore a 10 secondi; per le ipopnee è necessario poi che si accompagnino ad una corrispettiva riduzione di ossigeno nel sangue (desaturazione).

#### Sintomi:

Sono principalmente di tipo neurologico: Sensazione di sonno non efficace; eccessiva attività motoria notturna (gambe, molti cambiamenti di posizione), Sonnolenza diurna e crisi improvvise di sonno; cefalea mattutina, facile stancabilità, diminuzione del grado di attenzione e concentrazione, in particolare sul lavoro, perdita di riflessi o loro notevole riduzione, deterioramento intellettuale, cambiamenti nello stile di vita, disordini comportamentali, irritabilità, ansia, peggioramento dell'umore, depressione, modificazioni della libido, enuresi

Nel tempo, invece, si manifesteranno condizioni patologiche a carico dell'apparato cardiaco e respiratorio: Aumento delle dimensioni del cuore, Incremento della pressione arteriosa, aritmie cardiache notturne (ad es. Fibrillazione atriale), ipertensione del circolo polmonare, insufficienza ventricolare destra e sinistra, aumentata incidenza di infarto miocardico, di ictus cerebrale, di morte improvvisa.

#### Incidenza nella popolazione:

I soggetti maggiormente predisposti sono maschi (con un'incidenza del 9% rispetto al 4% del sesso femminile), di età superiore a 30 anni.

Fattori di rischio sono l'eccedenza ponderale o l'obesità conclamata, il diabete, la broncopatia cronica, l'ipotiroidismo, le patologie vascolari, le alterazioni dell'anatomia mandibolare, le patologie delle cavità nasali (es. deviazione del setto, ipertrofia dei turbinati), del palato molle (ptosi), del faringe.

L'alcool, il fumo di sigaretta, la privazione del sonno, possono inoltre incrementare il numero e la severità degli episodi apnoici.

Da molto tempo, le cronache e la ricerca ci hanno messo a conoscenza del fatto che l'alcool è alla base di almeno il 50% degli incidenti automobilistici.

La Sindrome delle Apnee Notturme determina, secondo i risultati di recenti studi il 20 % circa di questi eventi.

### Implicazioni cliniche e sociali: Sonno ed incidenti alla guida o sul lavoro

L'importanza di trattare i pazienti affetti da Sindrome delle Apnee Notturme deriva dall'osservazione clinica effettuata negli ultimi 30 anni circa la stretta relazione tra questa Sindrome e le principali complicanze, siano esse di tipo cardiovascolare che Neurologico.

Alcune considerazioni, devono essere analizzate circa la rilevanza Sociale (costi Sociali di una patologia) del disturbo, ad oggi ampiamente sottostimato. Una delle prime ragioni per cui la Sindrome delle Apnee Notturme è stata studiata negli Stati Uniti, oltre alla rilevanza clinica, è stata la rilevanza dei costi legati agli incidenti d'auto riconducibili ai colpi di Sonno, strettamente legati alla sonnolenza diurna, esito inevitabile della riduzione del sonno REM di cui soffrono i pazienti affetti da questa condizione.

La US National Highway Traffic Safety Administration stima come ogni anno, circa 100.000 incidenti d'auto siano il risultato diretto della sonnolenza del conducente. Molti ricercatori ritengono che queste stime siano eccessivamente prudenti (Akerstedt, consensus statement: fatigue and accidents in transport operations. J sleep res 2000), in parte a causa della mancanza di consapevolezza da parte di molti investigatori della sonnolenza o della stanchezza come causa di molti incidenti, in secondo luogo per la semplice mancanza di un affidabile test nel campo delle misure della sonnolenza (al contrario di quanto avviene con il breathalyzer per valutare i livelli di alcool), che potrebbero fornire una importante prova a favore della causalità del sonno in questi eventi.

Le principali cause di stanchezza diurna e quindi i fattori di rischio per la sonnolenza alla guida sono ovviamente molteplici: l'ora del giorno (ad esempio, di notte o di mattina presto), una lunga durata della veglia, il sonno insufficiente, prolungate ore di lavoro (non necessariamente la gestione di un veicolo a motore), e disturbi legati a sonnolenza eccessiva (ad esempio, Sindrome delle Apnee Notturme).

Il fenomeno della sonnolenza al volante è in forte espansione, anche a causa delle esigenze lavorative e sociali. Il fenomeno è diffuso e si tende a lavorare e quindi a disporre delle ore di svago indipendentemente dal giorno e dalla notte. Inoltre, molti, se non tutti questi fattori fanno parte della vita quotidiana per molti conducenti di veicoli commerciali e privati, quindi non appare sorprendente come questi individui possano presentare un aumentato rischio di sonnolenza alla guida. Sono quindi molte le persone che dormono poco, male e in orari sbagliati; questi soggetti manifestano alterazioni del naturale ciclo sonno-veglia, con la conseguenza che in qualsiasi ora del giorno o della notte si mettano alla guida (ma soprattutto tra le 23 e le 6 e tra le 14 e le 16, ore di massima propensione al sonno) sono esposti all'insorgenza della sonnolenza. Secondo uno studio della Italian Sleep Foundation, il problema della sonnolenza riguarda soprattutto il 26% dei lavoratori Europei che fanno turni a rotazione. Riguarda inoltre i giovani che nel fine settimana guidano incoscientemente fra una discoteca e l'altra.

Per i turnisti, infine, sarebbe opportuno modificare l'organizzazione del lavoro, eliminando i turni a rapida rotazione e a direzione antioraria, da cui deriva un accumulo di debito di sonno, inserendo l'abitudine di un sonnellino di recupero a ridosso del turno notturno.

Infine, occorre che aumenti la soglia d'attenzione dei medici sulla diagnosi, la prevenzione e la cura delle malattie e dei disturbi del sonno. La pur semplice "sonnolenza", un sintomo che sarebbe facilmente identificabile con poche e mirate domande nel corso di un'anamnesi, rimane a tutt'oggi scarsamente definita e studiata quale causa e/o concausa di sinistri stradali in tema di sicurezza e prevenzione nell'ambiente di lavoro.

### La sonnolenza:

La sonnolenza è una condizione strettamente connessa alla riduzione del livello di vigilanza, in altre parole l'aspetto opposto della funzione di controllo, caratterizzata quindi da sensazioni e da fenomeni comportamentali ben collaudati: tendenza all'addormentamento, difficoltà a mantenere un'adeguata attenzione, facile distraibilità, rallentamento dei processi decisionali, scarsa reattività agli stimoli ambientali, in generale un peggioramento delle performances intellettuali e motorie.

Il livello sonnolenza è regolato da fattori omeostatici (quanto e come si è dormito) e da fattori circadiani, regolati da un orologio biologico interno che, con l'alternanza luce-buio, sincronizza tutta una serie di funzioni (il ciclo sonno-veglia, le variazioni ritmiche della temperatura corporea e di alcuni ormoni).

La tendenza ad addormentarsi, in condizioni normali, nel corso delle 24 ore, presenta delle oscillazioni caratterizzate da periodi di massima sonnolenza ("porta del sonno principale" intorno alle ore 23:00 e "porta del sonno secondaria" intorno alle ore 14:00) e periodi d'elevata vigilanza (cosiddette "zone proibite al sonno" ore 11:00 ed ore 19:00).

Il livello di sonnolenza viene anche influenzato da altri fattori quali l'abbondanza o la povertà di stimoli durante l'attività svolta nonché l'affaticamento conseguente al lavoro.

L'automobilista che si trovi in stato di sonnolenza non corre solo il rischio di un "colpo di sonno", ma si espone a tutta una serie di pericoli per distrazione, scarsa reattività, errata valutazione dei rischi. In un recente studio, presentato al Convegno "L'insicurezza stradale celata: aspetti e fenomeni psicologici che riguardano la guida su strada" organizzato dall'Osservatorio Stradale di Reggio Emilia, costituito da Sicurstrada, Asaps,

Anvu, Emergenza Sanitaria, è stato mostrato che almeno il 22% di tutti gli incidenti stradali occorsi sulla rete autostradale italiana nel periodo 1993-97, è in qualche modo correlato alla sonnolenza; di questi il 12% è mortale, mentre per gli incidenti dovuti a tutte le altre cause non attribuibili a sonnolenza, la percentuale di mortalità scende al 6%. Una importante ricerca in tal senso è stata presentata dal dott. Sergio Garbarino (Medico Sanitario presso Il Centro di Neurologia Psicologia Medica - Servizio Sanitario della Polizia di Stato - Ministero dell'interno). Ciò che emerge da una vasta osservazione è come la sonnolenza non venga percepita dal soggetto al volante; il conducente non è in grado di valutare elementi come la difficoltà di concentrazione, la distrazione - disattenzione e la perdita di iniziativa che frequentemente precedono la sonnolenza o il colpo di sonno. Le condizioni di guida monotone e ripetitive, possono favorire l'insorgenza di questa "sonnolenza latente" con prevedibili drammatiche conseguenze.

Pertanto sul guidatore gravano due rischi: il ben conosciuto "colpo di sonno" e la più insidiosa e sottovalutata sonnolenza che si manifesta con assopimento al volante, disattenzione, ridotta capacità di reazione ed errata valutazione del rischio.

Non si deve poi ridurre questo fenomeno alla sola sonnolenza legata alla guida di autoveicoli, ma tradurre il tutto al più ampio campo dell'uso di macchinari nel mondo del lavoro. E' facilmente immaginabile il ruolo della disattenzione dovuta al sonno nei manovratori di gru, nei responsabili di centrali nucleari o negli addetti alla guida di imbarcazioni, autobus, treni.

### Test diagnostici e di screening (OSAS)

Recenti indagini statistiche hanno evidenziato come la prevalenza di OSAS nei candidati ad intervento Chirurgico sia superiore a quella della popolazione generale e variabile a seconda del tipo di intervento. In particolare, circa 7 su 10 pazienti inviati alla Chirurgia Bariatrica hanno mostrato positività per OSAS, la maggior parte di essi, proprio a causa degli alti livelli di obesità.

Con l'utilizzo del Questionario di Berlino, Chung e collaboratori hanno evidenziato come il 24% di 305 pazienti chirurgici fosse classificabile ad alto rischio per OSAS, dato confermato per 13 di essi con Studio Polisonnografico, il 4,2% del totale. E' stato inoltre calcolato come circa l'80% dei pazienti con OSAS moderata non sia diagnosticato.

L'altissima percentuale di popolazione che non sa di avere una Sindrome delle Apnee Notturme e che probabilmente non riceverà mai l'indicazione ad effettuare uno Studio Polisonnografico, rappresenta una vera e propria sfida per chi si occupa di Sonno ed un serio problema per i cardiologi, i neurologi, gli anestesisti, i rianimatori ed infine per le compagnie assicurative, data l'elevata percentuale di incidenti da colpo di sonno.

A tale scopo, sono stati identificati nel tempo, alcuni test di screening, utilizzati per identificare con procedure a basso costo e facilmente riproducibili su grandi numeri, quanti più pazienti possibili a rischio di OSAS; tale procedura avrebbe il naturale vantaggio di indirizzare le risorse esistenti nei confronti di una popolazione selezionata sulla base di test (oltre che di linee guida), riducendo quanto più possibile il numero di esami negativi.

I più utilizzati sono fondamentalmente 3: la Scala di Epworth, il test di Berlino, i questionari Stop e Stop-Bang.

### Considerazioni:

I primi due test sono stati a lungo impiegati sia dagli specialisti che dai medici di base per cercare di identificare i soggetti a rischio di OSAS o per giustificare gli studi polisonnografici programmati o gli interventi ORL eseguiti. Come appare evidente, si passa da una ricerca del dato "sonnolenza" più marcato con la Epworth Sleepiness Scale, ad un maggiore interesse per il rischio di OSAS.

Consapevoli dei maggiori rischi anestesiológicos dei pazienti OSAS misconosciuti, si è recentemente giunti ad un test più semplice e più efficace, il test STOP BANG.

La metà degli items del Questionario Stop Bang descrive informazioni che appartengono al rischio cardiovascolare (indice di massa corporea, ipertensione arteriosa, genere, età), gli altri sono indirizzati alla predisposizione ed agli effetti della Sindrome delle Apnee Notturme (russamento, stanchezza, osservazione del sonno, circonferenza del collo).

La semplicità del Test risiede nella risposta, che è netta, sì o no, a differenza degli altri test in cui viene chiesto di esprimere una gradualità del sintomo o della sua comparsa.

La facilità di somministrazione e di lettura, ne fanno un valido candidato per uno screening anestesiológico preoperatorio, ma anche un utile strumento per un'indagine a basso costo e di rapida esecuzione nello studio da parte di un medico di base.



## 2. Le Ipersonnie:

È la necessità di dormire un numero di ore superiori alla media con il frequente bisogno di “sonnellini” giornalieri di breve durata ma privi di effetto riposante. Una persona con eccessiva sonnolenza diurna perciò manifesterà una impellente necessità di dormire in momenti inappropriati - ad esempio al lavoro, a scuola, guidando un autoveicolo, durante una conversazione - nonostante abbia passato a letto un numero sufficiente di ore. La causa più comune di ipersonnia è l'effetto rebound di una intenzionale privazione di sonno, dovuta principalmente al lavoro ed ai rapporti sociali; tale condizione priva le generazioni più giovani di circa il 20% di sonno rispetto al passato. Cause non-intenzionali sono principalmente la Narcolessia ed i disturbi respiratori notturni e la Sindrome delle Apnee Notturne. Anche la depressione, può determinare ipersonnia. Un soggetto che dorme più della media corrispondente per età e sesso è definito un Long Sleeper; un adulto con queste caratteristiche dorme circa 10 - 12 ore per notte; vanno ovviamente esclusi quei soggetti che sono affetti da patologie in grado di indurre sonnolenza, come la mononucleosi o la polmonite virale o in seguito all'assunzione di alcuni farmaci. Circa il 2% degli uomini e l' 1,5% delle donne dorme più di 10 ore per notte ma non tutti sono Long Sleepers, sebbene i medici siano tentati di "aiutare" questi soggetti con degli stimolanti, al fine di limitare le ore di sonno, che sembra essere invece la migliore terapia.

Gli Short Sleepers, sono di contro quei soggetti adulti che necessitano di 5 o meno ore di sonno per notte (circa 3 ore in meno se confrontati per età e sesso con la popolazione generale). Il sonno di questi individui è caratterizzato da una maggiore quota di sonno profondo (stadio 3), con riduzione della fase 2 e della REM; inoltre, a differenza della popolazione generale, uno Short Sleeper non manifesta riduzione dell'attenzione o modificazioni comportamentali relative alle poche ore di sonno realizzate.

## 3. Disturbi del ritmo cardiaco nel sonno:

Il problema dell'interazione sonno-apparato Cardio Vascolare è rilevante sia per l'elevata prevalenza dei disturbi del sonno e delle malattie CV, sia per l'influenza che le due patologie esercitano l'una nei confronti dell'altra.

Ai disturbi del sonno possono associarsi ad alcune patologie dell'apparato cardiovascolare potendone arrivare ad influenzare, fino ad aggravare, il decorso e la prognosi. Le principali patologie cardiovascolari interessate da tale relazione sono:

- Cardiopatia ischemica: Una ridotta durata del sonno si associa ad un deciso aumento della frequenza di eventi coronarici nel sonno. Analogamente, anche un'eccessiva durata del sonno si associa ad un aumento della frequenza di eventi coronarici.
- Scompenso cardiaco / Aritmie: Una ridotta durata del sonno, con la relativa attivazione simpatica, è responsabile di un aumento della frequenza cardiaca che può arrivare ad una franca tachicardia sinusale e anche allo sviluppo, in soggetti predisposti, di aritmie sopraventricolari e ventricolari.
- Ipertensione arteriosa: I pazienti con disturbi del sonno, rispetto a popolazioni di controllo, hanno valori più elevati della pressione arteriosa sistemica durante il sonno ed una frequenza cardiaca significativamente più elevata, sia durante il sonno sia durante la veglia. Durante le ore notturne, gli insonni, ancora normotesi in veglia, mostrano valori pressori mediamente più elevati dei soggetti di controllo e non presentano il fisiologico calo notturno della pressione arteriosa sistemica. A questa mancanza di “dipping” notturno si può associare un maggior rischio di sviluppare una patologia cardiovascolare.

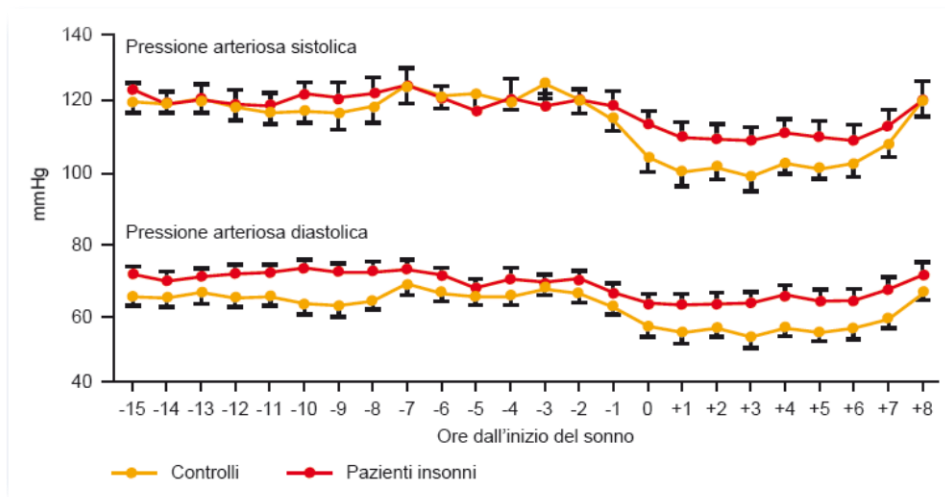


Figura 8 – Il monitoraggio della pressione arteriosa sistemica sistolica e diastolica delle 24 ore mostra come i soggetti insonni, rispetto ad una popolazione di controllo, abbiano valori pressori notturni mediamente più elevati e come il calo fisiologico della pressione arteriosa sistemica durante le ore notturne (dipping) sia meno evidente. (mod. da Lanfranchi et al. Sleep 2009)

#### 4. Sonnambulismo

Il sonnambulismo è un disturbo del sonno caratterizzato da attività motorie automatiche che, solitamente, sono semplici e fatte quotidianamente. La fascia di età compresa tra 7 e 12 anni è quella maggiormente colpita (quasi un bambino su tre) e l'incidenza tende a scomparire dopo l'adolescenza. Nel caso il disturbo insorga in un adulto gli specialisti associano il sonnambulismo ad aspetti neurotici, psicotici o nevrotici (isterismo).

Il sonnambulismo avviene nella fase tre, o quattro, del sonno non REM e quindi i casi di sonnambulismo si verificano nelle prime due, tre ore del sonno. La durata dei movimenti, raramente supera i cinque minuti.

I sonnambuli possono arrivare a uscire dal letto mentre stanno ancora dormendo, e camminare, uscire di casa, mantenendosi in stato di incoscienza, però nonostante le convinzioni popolari, la maggior parte dei sonnambuli non cammina, ma si limita a sedersi sul letto ed eseguire gesti ripetitivi come l'atto di lavarsi e vestirsi.

Sulle cause le opinioni sono discordanti, anche se tecnicamente vi è una ipereccitabilità della corteccia cerebrale che da un lato impedisce il sonno profondo e dall'altro mantiene attivi i meccanismi di veglia e di sonno. Studi più recenti hanno individuato la causa del sonnambulismo in una alterazione genetica del cromosoma 20. Il gene responsabile, tuttavia, non è stato ancora identificato. Nei bambini invece, le spiegazioni sembrano di natura psicologica e appaiono legate al tentativo di elaborare le tensioni tipiche della loro età.

Trattamento: Non essendo una malattia, ma solo un disturbo, può essere curato con farmaci specifici e grazie a qualche seduta psicologica è possibile risalire alle possibili cause. È opinione comune, invece, che non esista alcun trattamento efficace. Inoltre si pensa che svegliare i sonnambuli sia assai pericoloso: in realtà il vero pericolo non è tanto nell'interruzione improvvisa del sonno quanto nello shock che può provocare il disorientamento.

#### 5. Disturbi motori del sonno :

Si dividono in Sindrome delle gambe senza riposo e Bruxismo.

## **5a. Sindrome della gamba irrequieta e Movimenti periodici dell'arto:**

La sindrome delle gambe senza riposo (chiamata anche RLS dall'inglese *Restless Legs Syndrome*) è caratterizzata dalla necessità di effettuare movimenti periodici degli arti inferiori. Conosciuta anche come sindrome di Wittmaack-Ekbom, colpisce prevalentemente le donne di età compresa fra i 35 e i 50 anni. Colpisce solitamente gli arti inferiori, ma può interessare anche le braccia, il tronco e persino un arto fantasma. Il movimento della parte del corpo affetta, provoca un sollievo temporaneo.

I sintomi sono spesso descritti come un formicolio o un brivido avvertito alle gambe che creano una forte necessità di muoverle. L'individuo si muove continuamente nel letto nel tentativo di alleviare questa sgradita sensazione, causando veglia e di conseguenza mancanza di sonno.

Nel 2003, un gruppo di studio del National Institutes of Health (NIH) ha modificato i precedenti criteri diagnostici includendo i seguenti:

1. necessità di muovere gli arti, associata o meno a parestesie
2. miglioramento con il movimento
3. peggioramento con il riposo
4. peggioramento nelle ore serali o notturne

La RLS può essere primitiva o secondaria. La forma primitiva è considerata idiopatica, cioè priva di una causa nota. Nella forma primitiva, l'insorgenza è solitamente lenta. La sindrome può non manifestarsi per mesi o anni. Spesso è progressiva e tende a peggiorare con l'età. La RLS nei bambini è spesso sconosciuta.

La forma secondaria ha spesso insorgenza improvvisa e può presentarsi fin dall'esordio nella forma diurna. Insorge spesso dopo i 40 anni, sebbene possa presentarsi anche in soggetti più giovani. È spesso associata con particolari condizioni cliniche o con l'uso di alcuni farmaci.

Trattamento: Non esiste al momento una cura specifica per la RLS ma vengono utilizzati diversi farmaci per controllare i sintomi: Benzodiazepine ed anticonvulsanti, Agonisti dopaminergici (pramipexolo), Sedativi, Antidolorifici oppioidi. Ovviamente consigliabile, prima di ricorrere a trattamenti farmacologici, usare piccoli accorgimenti personalizzati: evitare l'assunzione di alcolici nei pasti serali, fare esercizi di stretching, sottoporre gli arti a docce alternate calde/fredde, ecc.

## **5b. Bruxismo:**

Il bruxismo (dal greco "*digrignare i denti*") consiste nel digrignamento dei denti, dovuto alla contrazione della muscolatura masticatoria, soprattutto durante il sonno. Generalmente viene considerato come una parafunzione, ovvero un movimento non finalizzato ad uno scopo.

Il digrignamento perdura per 5-10 secondi e, durante la notte, questo evento può ripetersi varie volte. Tipicamente, l'episodio compare nella fase II del sonno (il che può anche essere evidenziato da artefatti che compaiono sul tracciato elettroencefalografico).

Trattamento: Al momento non esiste una terapia specifica per questa condizione ma vengono utilizzati degli opportuni dispositivi, detti *bite*, che possono essere duri o morbidi a seconda delle necessità, che proteggono di notte i denti dall'erosione. Tali dispositivi possono essere preparati appositamente per la persona interessata (tramite rilevazione delle impronte delle due arcate). Tali apparecchi oltre a proteggere lo smalto dall'abrasione, possono anche facilitare il ripristino di un allineamento corretto delle arcate. In alternativa, è possibile acquistare bite da banco in farmacia, che mediante un riscaldamento temporaneo si ammorbidiscono e si adattano agevolmente ai denti, per poi irrigidirsi una volta raffreddati.

## 6. La Narcolessia

La Narcolessia è un disturbo caratterizzato da eccessiva sonnolenza diurna.

La Crisi Narcolettica è un attacco improvviso di sonno (10-20 minuti), ricorrente (fino a 10 episodi al giorno), in un soggetto "predisposto" ed in momenti favorenti il sonno (fasi post-prandiali, cinema, teatro, lavori noiosi), anche se talvolta l'episodio si presenta nei momenti meno opportuni (durante un rapporto sessuale, in bicicletta, al lavoro).

Questa patologia non è rara e colpisce circa quattro persone su 10.000, prevalentemente maschi, a qualsiasi età (i sintomi sono generalmente assenti o poco riconoscibili prima dei dieci anni), con un picco tra i 15 e i 25 anni.

Per questa condizione non esistono attualmente trattamenti risolutivi, ma è possibile utilizzare terapie farmacologiche che riducano o evitino l'invalidità causata dall'eccessiva sonnolenza; si possono poi adottare abitudini di vita appropriate a questa malattia.

La causa della narcolessia sembra essere un difetto biochimico del sistema nervoso centrale.

Recenti ricerche hanno infatti identificato una netta riduzione di un neuro mediatore chiamato ipocretina- odorexina nel liquido cefalorachidiano dei soggetti narcolettici. E' anche possibile che la narcolessia compaia dopo una lesione cerebrale e nel corso di altre patologie del sistema nervoso centrale.

La lista delle possibili errate diagnosi è lunghissima; tra queste è possibile che il disturbo sia interpretato come un ictus, come un sintomo di Sclerosi Multipla, come un attacco di panico, come schizofrenia, come ipotiroidismo.

Le caratteristiche fondamentali della Narcolessia sono 4:

- Eccessiva sonnolenza diurna;
- Cataplessia: improvvisa perdita del tono muscolare durante la veglia, causata da forti emozioni. Un attacco cataplettico può comportare solo una breve e parziale debolezza (perdita del tono dei muscoli mimici del volto, impotenza funzionale delle braccia o delle gambe) ma può anche causare una completa perdita del controllo muscolare per alcuni minuti. Ciò può provocare una caduta o l'impossibilità di muoversi e di parlare, anche se il soggetto è totalmente o parzialmente cosciente.
- Allucinazioni al momento dell'addormentamento: questi "sogni precoci" sono esperienze sensoriali intense e vivide, talora a contenuto terrifico, spesso indistinguibili dalla realtà, che si verificano all'inizio (allucinazioni ipnagogiche) o alla fine di un periodo di sonno (allucinazioni ipnopompiche).
- Paralisi nel sonno: Il cervello è "sveglio" ma il corpo no. E' la consapevolezza di non riuscire a muoversi malgrado il desiderio di farlo. Gli episodi si verificano durante l'addormentamento e al risveglio. Possono accompagnarsi ad una allucinazione o ad un vago senso di panico. Chi ne soffre, può raccontare di immagini di persone minacciose, sedute di fronte o in procinto di soffocarle e di una paralisi totale o parziale.

A queste si deve aggiungere l'insonnia o un disturbo del sonno notturno. Di fatto, solo il 10-25 % dei soggetti narcolettici presenta tutti e 4 i sintomi principali; il più delle volte si identificano agevolmente due sintomi e tra questi l'associazione Narcolessia/Cataplessia è la più frequente. La Narcolessia è anche uno dei maggiori fattori di rischio per un altro tipo di disturbo del sonno, chiamato REM sleep Behavior Disorder (RBD).

#### Diagnosi:

La conferma si ottiene con uno studio Polisonnografico seguito dal Test delle Latenze Multiple di Addormentamento (questa prova misura quanto tempo ci vuole per addormentarsi durante un pisolino durante il giorno. I pazienti con narcolessia si addormentano molto più velocemente. Utili sono i Test genetici per cercare il gene della narcolessia (HLA DQB1\*0602).

Terapia: La Narcolessia è una patologia associata ad un elevato rischio di incidenti. Raramente si raggiunge il controllo della sintomatologia.

#### Trattamento non-farmacologico:

Sicuramente l'alcool e certi cibi (prevalentemente i carboidrati) possono peggiorare la sonnolenza. Quindi si è soliti dare al paziente alcune indicazioni, quali:

- Mangiare frutta e verdura durante il giorno ed evitare pasti pesanti prima di importanti attività;
- Pianificazione di un breve pisolino (da 10 a 15 minuti) dopo i pasti, se possibile;
- Pianificazione di un pisolino per il controllo del sonno diurno e ridurre il numero di crisi di sonnolenza improvvise;
- Informare gli insegnanti (bambini) o il datore di lavoro circa la condizione di quanti sono stati colpiti da narcolessia.

I sonnellini (2 o 3) programmati durante la giornata ed una regolarità negli orari del sonno notturno possono dare buoni risultati, soprattutto nel bambino e nei casi più gravi. E' anche importante riconoscere e trattare altri disturbi del sonno associati, quali il "miocloni notturno" e la "sindrome delle apnee ostruttive nel sonno".

#### Trattamento farmacologico :

La prescrizione di farmaci può risultare in alcuni casi necessaria. Il farmaco stimolante modafinil (Provigil) è la prima scelta per la cura della narcolessia. Il farmaco aiuta a rimanere svegli. Altri stimolanti comprendono dextroamphetamine (Dexedrine, DextroStat) e metilfenidato (Ritalin). I farmaci antidepressivi possono aiutare a ridurre gli episodi di cataplessia, paralisi del sonno e allucinazioni. Gli antidepressivi comprendono (in questo caso viene sfruttato l'effetto inibitorio sul sonno REM tipico di questi farmaci): Fluoxetina; paroxetina; sertralina; venlafaxina; Antidepressivi triciclici; clomipramina; imipramina; desipramina; Sodio oxibato (Xyrem).

Si possono avere limitazioni (come ad esempio smettere di guidare per tratti lunghi). Le restrizioni variano da stato a stato. Il gammaidrossibutirrato - GHB, recentemente registrato negli Stati Uniti per la Narcolessia con cataplessia, non è disponibile in Italia per questa patologia.

#### Conseguenze:

Le conseguenze a lungo termine della narcolessia possono essere di difficile valutazione nel corso del tempo. La sonnolenza e la cataplessia possono avere importanti conseguenze nei rapporti sociali e nel lavoro con ripercussioni economiche rilevanti. La sensazione di fatica e la cronica carenza di energia possono condizionare una persona nell'ambito del completo assolvimento delle responsabilità familiari. L'incapacità al lavoro e/o alla guida possono provocare la perdita dell'indipendenza, difficoltà di ordine finanziario e una moltitudine di altri problemi. In questa situazione una persona può facilmente perdere il contatto con gli altri e cadere nella depressione.

## **7. Insonnia**

Il termine insonnia definisce l'esperienza soggettiva, lamentata dal paziente, di un sonno insufficiente (di scarsa durata) o poco ristoratore (di scarsa qualità), nonostante vi siano opportunità e circostanze favorevoli per poter dormire.



## **Capitolo 3. LA PATOLOGIA DEL SONNO PIÙ DIFFUSA: INSONNIA**

### **3.1 Introduzione alla malattia:**

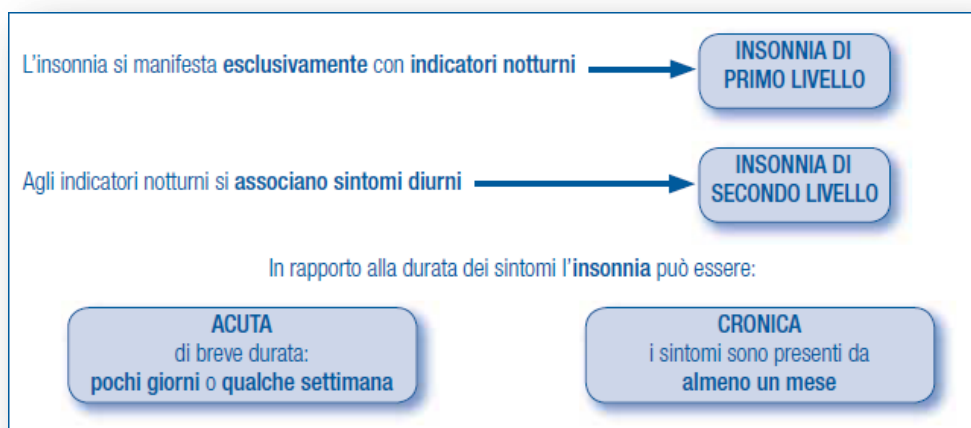
L'insonnia rappresenta il disturbo del sonno più frequente nella popolazione. Il termine insonnia definisce l'esperienza soggettiva, lamentata dal paziente, di un sonno insufficiente (di scarsa durata) o poco ristoratore (di scarsa qualità), nonostante vi siano opportunità e circostanze favorevoli per poter dormire. In molti casi l'insonnia è secondaria alla malattia cui si associa o ai farmaci necessari per curarla, ma in altri casi l'associazione è del tutto casuale, mentre in altre situazioni ancora è l'insonnia che può causare o comunque aggravare la condizione associata. Gli operatori sanitari e il grande pubblico cominciano solo ora a prendere consapevolezza del fatto che l'insonnia è correlata con elevati costi per la società, sia diretti che indiretti, tra cui: calo della produttività dell'individuo, assenteismo dal posto di lavoro, spese per visite mediche, maggiore consumo di farmaci, alcool e altre sostanze. Certamente meno noto, anche alla stessa classe medica, è il legame tra l'insonnia e le sue ricadute sulla patologia cardiovascolare.

L'insonnia può intervenire nella patogenesi delle malattie cardio e cerebrovascolari sia attraverso la privazione di sonno sia attraverso la sua frammentazione, cioè anche quando la durata e la composizione del sonno non siano particolarmente alterate.

Per il profondo impatto che le malattie cardio e cerebrovascolari producono in termini di mortalità e di disabilità residua, riteniamo che l'affrontare i disturbi del sonno e, in particolare, l'insonnia possa contribuire al miglioramento dei livelli di salute e della qualità della vita, oltre che a ridurre la spesa sanitaria. L'insonnia è una condizione trattabile, è quindi dovere del medico e delle istituzioni sanitarie non banalizzarla come un irrilevante problema privato, ma farsene carico come un evento clinico di primaria grandezza, per la sua prevalenza nella società e per le conseguenze che comporta.

Insonnia primaria è il termine medico per definire la difficoltà ad addormentarsi, soffrire di risvegli notturni o svegliarsi troppo presto al mattino, provando con la sensazione di non aver riposato a sufficienza per oltre un mese. Per definizione, l'insonnia primaria deve portare a un deficit diurno (sonnolenza) e non essere collegato ad un altro disturbo del sonno.

Per alcune persone, questa condizione dura tutta la vita. Questi individui hanno un sonno estremamente leggero, facilmente disturbato dal rumore, da sbalzi di temperatura e da ansia e una predisposizione costituzionale per il sonno frammentato. Non conosciamo esattamente le ragioni, ma la condizione deriva probabilmente da un disordine biochimico o neuronale dei centri che regolano il nostro stato di veglia e di sonno.



### 3.2 Le Dimensioni del problema:

L'insonnia colpisce il 20-30% della popolazione che vive nei Paesi occidentali. In Italia le stime riferiscono che gli insonni adulti sono oltre 12 milioni, in pratica una persona su quattro. Di questi, almeno 8 milioni soffrono di insonnia ricorrente, mentre oltre 4 milioni sono afflitti da insonnia cronica. I dati internazionali sono confrontabili con quelli italiani: negli USA l'insonnia colpisce circa il 35% della popolazione adulta, in Francia circa il 20%, nel nord Europa circa il 22%, in Giappone circa il 20%. La probabilità per le donne di essere insonni è del 50% superiore a quella degli uomini e inoltre aumenta anche con l'età soprattutto dopo i 45 anni. L'insonnia rappresenta quindi un problema largamente diffuso e dai costi elevati, che può portare ad un significativo deterioramento delle funzioni sociali ed occupazionali.

L'*American Psychiatric Association* definisce l'insonnia come ritardo nell' addormentamento (latenza del sonno), una difficoltà nel mantenimento del sonno con numerosi o prolungati risvegli notturni, una durata inadeguata del sonno con risvegli precoci o un sonno non ristoratore.

#### PREVALENZA INSONNIA CRONICA

popolazione:	8,5 - 24,3%
popolazione clinica:	27.8 - 43%
pazienti curati in ambulatorio da medici generalisti:	19.8 - 53.7%

### 3.3 Studi Epidemiologici:

#### 3.3.1. MORFEO 1 e MORFEO 2

Gli studi epidemiologici osservazionali Morfeo 1 e Morfeo 2 eseguiti tra il 2000 e il 2003 hanno consentito di definire meglio la reale situazione, rimarcando l'alta prevalenza dell'insonnia nel setting della Medicina Generale (66%). Questi studi hanno inoltre evidenziato nei pazienti con insonnia un maggiore utilizzo di risorse socio-sanitarie, un'importante riduzione della qualità di vita, una frequente associazione a varie patologie, un rischio di peggioramento/ cronicizzazione dell'insonnia. Questi studi sono stati condotti dall'Associazione Italiana di Medicina del Sonno (AIMS) in collaborazione con i Medici di Medicina Generale (MMG), con l'obiettivo di ottenere precise informazioni sull'epidemiologia dell'insonnia, in particolare nei pazienti che si recavano presso gli ambulatori dei medici di famiglia.

Nel primo studio, Morfeo 1, oltre 700 medici hanno partecipato all'indagine, intervistando più di 3200 soggetti. I dati dello studio evidenziano una prevalenza maggiore per l'insonnia di 2° livello (44%) rispetto a quella di 1° livello (20%), mentre la prevalenza di patologie internistiche nei pazienti insonni è maggiore per l'apparato cardiovascolare (37.3% il 1° livello; 29.8% il 2° livello). Seguono le patologie dell'apparato muscolo scheletrico (26,1% il 1°; 27% il 2°) e dell'apparato digerente (17% il 1°; 15,3% il 2°). Alta la prevalenza dei disturbi dell'umore (47% il 1°; 70% il 2°). I pazienti con disturbi del sonno si rivolgono più di frequente MMG per visite mediche o consulti telefonici (69%) rispetto ai pazienti non insonni (55%).

Lo studio Morfeo 2, fornisce un'analisi della gestione dell'insonnia in Medicina Generale evidenziandone le criticità. Viene confermato che sono pochi i pazienti insonni in trattamento per questo disturbo (16% nello studio Morfeo 1) e che i motivi di questa situazione sono riconducibili al fatto che i pazienti considerano il problema poco importante o rifiutano l'assunzione di farmaci



(76%). Peraltro il MMG non ravvisa la necessità di un trattamento farmacologico nel 11% dei casi. Tra i pazienti che assumono una terapia, il 70% non risponde al trattamento e di questi il 26% aumenta i dosaggi dei farmaci nel tentativo di ottenere una maggiore efficacia. Il 32% fa ricorso agli ansiolitici per indurre il sonno, il 44% protrae la terapie per oltre tre anni senza un appropriato follow-up. Invece il ricorso all'auto prescrizione riguarda l'8% dei pazienti.

### 3.3.2. GRUPPO DI STUDIO “WHITE NIGHT”

Un anno e mezzo fa è nato un gruppo di studio, denominato “White night”, che ha svolto un'indagine in tutta Italia, in cui oltre 150 medici hanno valutato la possibile presenza di disturbi del sonno in 2886 pazienti che si erano presentati nel loro ambulatorio per qualsiasi motivo. Sia la distribuzione geografica sia quella per sesso ed età erano rappresentative di tutte le fasce di popolazione; va tenuto presente che un terzo di questa popolazione aveva un'età compresa fra 31 e 50 anni.

Il 64% di queste persone ha dichiarato difficoltà ad addormentarsi, il 52% aveva frequenti risvegli del sonno, il 45% aveva un risveglio unico con successiva incapacità a riprendere sonno (risveglio precoce) e addirittura il 78% ha dichiarato che al risveglio non si sentiva bene (Figura 9).

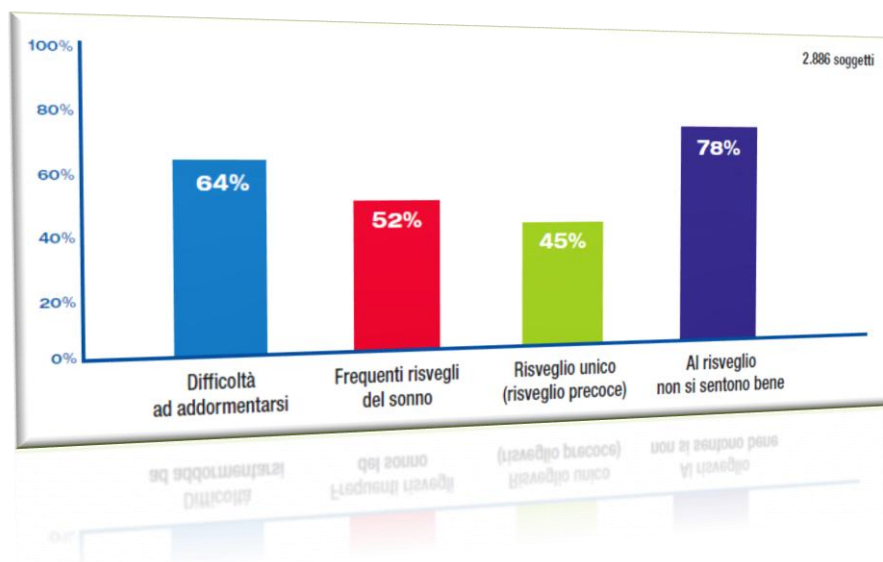


Figura 9 - Caratteristiche dei disturbi del sonno nello studio “White-Night”

Oltre il 50% dei soggetti riferiva di avere questo problema da meno di 3 mesi: un dato importante perché tenendo presente che esiste l'insonnia psico-fisiologica (cioè quel disturbo in cui l'insonnia è indotta da tensione emotiva e in cui l'individuo, avendo sperimentato la difficoltà ad addormentarsi, va a letto temendo di non dormire e di conseguenza non riesce effettivamente a dormire) è fondamentale un intervento tempestivo per far cessare il più presto possibile il disturbo del sonno. Bassa la percentuale di soggetti con insonnia da fattori esterni (eccessivo rumore, eccessiva luce, letto non confortevole, disturbo da parte della persona con cui dorme) mentre è emerso che in circa il 40% dei soggetti con insonnia l'umore è normale, un quarto ha un disturbo depressivo e quasi il 60% ha evidenza di ansia; inoltre in oltre il 50% dei casi vengono assunti farmaci.

In questa indagine l'insonnia è stata solo nel 56% dei casi uno dei motivi che avevano condotto il paziente a farsi visitare. Già in un precedente studio (Morfeo 2, del 2003, visto precedentemente) era emerso che il 76% dei pazienti sottostima l'entità del problema insonnia; inoltre, secondo i dati



di Health Search, la prevalenza di insonnia che emerge dalle cartelle della Medicina Generale è molto bassa (4,3% nel 2006 su 650.000 soggetti, 3,3% nel 2010 su 1.000.000 di soggetti), per cui è evidente che anche i medici tendono a sottostimare il problema.

Nell'ambito di quel 56% di casi di soggetti in cui l'insonnia era uno dei motivi che li aveva condotti a consultare il medico, il 68% aveva difficoltà ad addormentarsi, il 50% aveva frequenti risvegli del sonno, il 46% presentava un risveglio unico con incapacità a riprendere sonno ma ben l'81% al risveglio non si sentiva bene: queste percentuali sono simili a quelle della popolazione generale dello studio. Anche in questo gruppo l'evidenza di depressione era bassa (intorno al 20%) e l'evidenza di ansia superiore al 50%, così come l'assunzione di farmaci. Inoltre la percentuale di soggetti che riferivano fattori esterni disturbanti come possibile causa del disturbo era bassa come nella popolazione generale. In circa l'80% dei pazienti il medico aveva consigliato norme di igiene del sonno e in circa il 70% aveva prescritto farmaci ipnoinducanti.

Molto significativi i dati concernenti la comparsa nei soggetti con sonno disturbato di un'eccessiva sonnolenza diurna, che è risultata comparire non solo quando i soggetti erano rilassati (60%), ma anche durante i lavori ripetitivi (41%) e persino durante attività importanti (24%); questo problema è risultato particolarmente frequente soprattutto nei soggetti che avevano sia difficoltà ad addormentarsi che frequenti risvegli o un risveglio unico con successiva incapacità a riprendere il sonno.

In oltre il 50% dei casi di soggetti con insonnia era presente una difficoltà di addormentamento, spesso associata a uno o due altri disturbi del sonno.

In menopausa la situazione ha mostrato una tendenza al peggioramento, per cui l'80% delle donne aveva la percezione di avere un sonno non ristoratore: nel 65% dei casi vi era una difficoltà ad addormentarsi, nel 51% frequenti risvegli e nel 46% un risveglio unico con incapacità a riprendere sonno. Circa un quarto dei soggetti "sani", cioè che non avevano malattie in grado di interferire negativamente sul sonno, non assumeva farmaci e non aveva fattori esterni che potevano disturbare il sonno, riferiva comunque insonnia, anche in questo caso con una netta prevalenza della difficoltà di addormentamento (70%). Circa un terzo dei pazienti assumeva già terapie per il disturbo del sonno. Un dato sorprendente è che non è emersa alcuna correlazione tra il momento in cui si svolgeva attività fisica e il disturbo del sonno (Fig. 10), contrariamente alla convinzione che un'attività fisica serale possa interferire con il sonno.

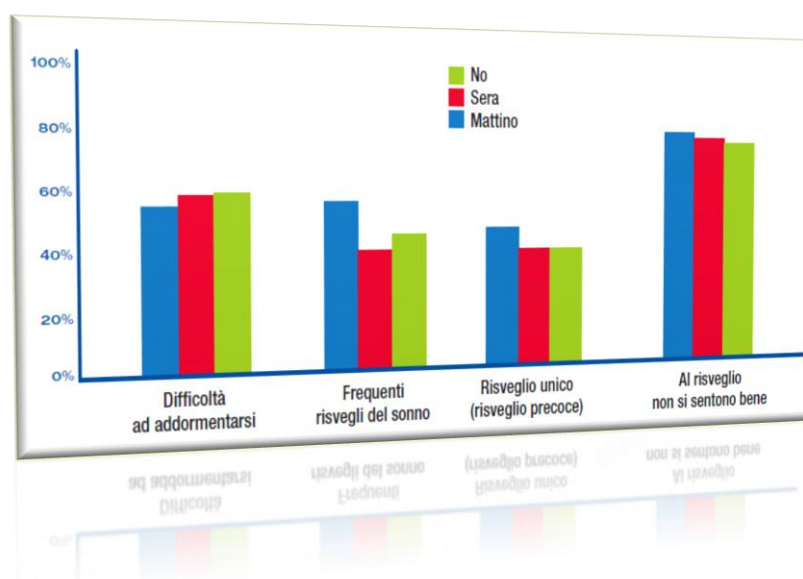


Figura 10 - Attività fisica e sonno disturbato

In conclusione, questo studio sottolinea l'importanza per il medico di medicina generale di inserire regolarmente una domanda ai suoi assistiti circa l'esistenza di disturbi del sonno, ricordando peraltro tre elementi importanti: 1) il potere ristoratore del sonno dipende più dalla sua qualità che dalla quantità; 2) dal sonno dipende il regolare svolgimento di numerose funzioni a livello neurovegetativo, emotivo - affettivo e cognitivo; 3) la gravità dell'insonnia va valutata non tanto in termini di frequenza e durata del disturbo, ma soprattutto dal grado di interferenza sulle attività diurne.

L'approccio al paziente con disturbi del sonno deve passare attraverso la conoscenza dei variegati aspetti con i quali si può manifestare l'insonnia, per arrivare ad una gestione del problema che sia supportata da protocolli diagnostici e terapeutici adatti al setting della Medicina generale.

### **3.4 Le categorie maggiormente a rischio d'insonnia:**

#### Lavoratori turnisti:

Il lavoro a turni è una forma particolare di organizzazione degli orari di lavoro per assicurare la continuità del servizio o della produzione nell'arco delle 24 ore. Il soggetto costretto al lavoro in turni può lamentare insonnia o eccessiva sonnolenza diurna a causa di un orario lavorativo che coincide con il consueto periodo di sonno. I turni lavorativi che possono maggiormente determinare una "Shift-Work Syndrome" sono quelli che comportano un'attività lavorativa durante il periodo dedicato al sonno, nell'ordine: turni lavorativi notturni, turni mattutini (con inizio nelle primissime ore del mattino), turni serali, turni rotanti. Spesso, nei lavoratori turnisti l'insonnia è transitoria, ma in alcuni individui il disturbo può diventare cronico.

#### Anziani:

Numerosi studi mostrano che la prevalenza dell'insonnia è maggiore nelle persone anziane rispetto ai giovani adulti (25% in età compresa tra 65 e 79 anni contro il 16% nell'età compresa tra 18 e 64 anni). La maggiore prevalenza tra gli anziani non è solo dovuta all'età, ma anche a possibili comorbidità per condizioni mediche associate.

#### Sesso femminile:

Presenta maggiore prevalenza d'insonnia rispetto al sesso maschile con picchi di maggiore incidenza nel periodo del menarca e della menopausa e, talvolta, durante la gravidanza.

#### Comorbidità:

È stata rilevata una maggiore prevalenza d'insonnia in pazienti con malattie psichiatriche (soprattutto la depressione), neurodegenerative e in pazienti affetti da sindromi dolorose croniche.

#### Condizioni di disagio sociale:

L'insonnia si riscontra con maggior frequenza tra i soggetti con basso reddito o bassa scolarizzazione e in situazioni di disagio familiare (divorzi, separazioni, vedovanze).

### 3.5 Quando e come diagnosticare l'insonnia:

Qui eseguiamo un altro tipo di classificazione dei diversi sono i tipi d'insonnia che possono essere classificati in base a: durata, gravità, tipo.

1. Durata: L'insonnia può essere *acuta* o *cronica*.

ACUTA: è l'impossibilità di dormire in modo soddisfacente per meno di un mese. Possono essere:

- *Insonnie occasionali*, di breve durata, per pochi giorni, legate a situazioni contingenti specifiche (performance scolastica, colloquio di lavoro, trasloco, ecc.)
- *Insonnie transitorie o breve*, come quelle stagionali, che durano per poco tempo e possono essere causate da altri disordini, cambi di ambiente, depressione o stress.

CRONICA: insonnia che dura per più di un mese e può essere un disordine primario o causato da altre patologie. I suoi effetti dipendono dalle cause che la inducono, e possono includere affaticamento muscolare, allucinazioni, affaticamento mentale e doppia visione.

Si distinguono le *insonnie persistenti* e le *insonnie recidivanti*.

2. Gravità:

Fermo restando che ogni paziente ha un proprio fabbisogno di sonno, stabilito dall'ipnotipo (breve o lungo dormitore), la gravità dell'insonnia dipende dal numero di notti insonni per settimana.

L'insonnia è grave quando è presente per almeno tre notti alla settimana e per almeno un mese.

3. Tipo:

Riferita al periodo temporale di comparsa nel corso della notte, si distingue

- l'*insonnia iniziale*, quando si ha difficoltà di addormentamento;
- l'*insonnia centrale*, quando il sonno è frammentato;
- l'*insonnia terminale*, quando si ha il risveglio precoce verso mattina.

L'insonnia viene definita Primaria quando in sede di anamnesi non si evidenzia alcuna causa apparente, mentre è definita secondaria quando dipende da situazioni di comorbidità, ambientali o da scarsa igiene del sonno.

Difficoltà di addormentamento (insonnia iniziale o primaria), Cause:

Le principali *cause* di un disturbo dell'addormentamento sono:

- Scarsa igiene del sonno (errate abitudini di vita che contrastano il sonno), insonnia psicofisiologica o condizionata (preoccupazione di non riuscire a dormire e delle ripercussioni sull'attività diurna); sindrome delle gambe senza riposo (irrequietezza degli arti, soprattutto inferiori, da seduti o distesi, a letto, alla sera); disturbo del ritmo circadiano da "fase di sonno ritardata" (bisogno di dormire avvertito solo a ore tarde); ansia, uso di sostanze psicotrofici, stress psicosociali.

Sonno frammentato (insonnia centrale) o risveglio precoce al mattino (insonnia terminale), Cause:

Le principali *cause* di un disturbo del mantenimento del sonno o di un'insonnia terminale sono:

- stress psicosociali, disturbi psichiatrici (depressione, ansia), patologie internistiche, sindromi dolorose, eccesso di alcolici, farmaci, russamento abituale e apnee notturne, mioclono notturno, disturbo del ritmo circadiano da "fase di sonno anticipata" (bisogno di dormire avvertito già nelle prime ore serali) e disturbi ambientali.

Affronteremo più dettagliatamente questo tema della causa dell'insonnia nel paragrafo 3.7.

### 3.5.1. Il percorso diagnostico:

L'anamnesi fisiologica deve comprendere anche domande sul sonno che consentano di definire l'ipnotipo e il cronotipo del soggetto:

- *ipnotipo*, lungo o breve dormitore;
- *cronotipo*, allodola (mattutino: soggetti che vanno a letto presto e si svegliano presto) o gufo (serotino: soggetti che vanno a letto tardi e si svegliano tardi).

#### Diagnosi:

L'insonnia dovrebbe essere sempre diagnosticata quando il paziente si lamenta spontaneamente. Anche se il paziente non lo riferisce spontaneamente, l'insonnia dovrebbe essere sempre ricercata in concomitanza di patologie psichiatriche, internistiche e disturbi dell'umore. Il percorso diagnostico è finalizzato ad individuare durata, gravità, tipo e cause dell'insonnia. Il corretto inquadramento diagnostico consente di definire la strategia terapeutica più appropriata. La diagnosi si basa sulla presenza d'indicatori notturni e di sintomi diurni:

#### Indicatori notturni:

- difficoltà ad iniziare a dormire;
- difficoltà a mantenere la continuità del sonno;
- risveglio precoce al mattino;
- sonno non ristoratore;

#### Sintomi diurni:

- sensazione generica di fatica o malessere, cefalea, sintomi gastrointestinali non attribuibili ad altre cause, se non alla "perdita di sonno";
- ridotte energie e motivazione per svolgere i compiti abituali;
- difficoltà di attenzione, concentrazione o deficit di memoria;
- facilità a compiere errori sul lavoro o incidenti stradali;
- alterazioni delle "funzioni" sociali;
- disturbi del tono dell'umore ed irritabilità;
- sonnolenza diurna.

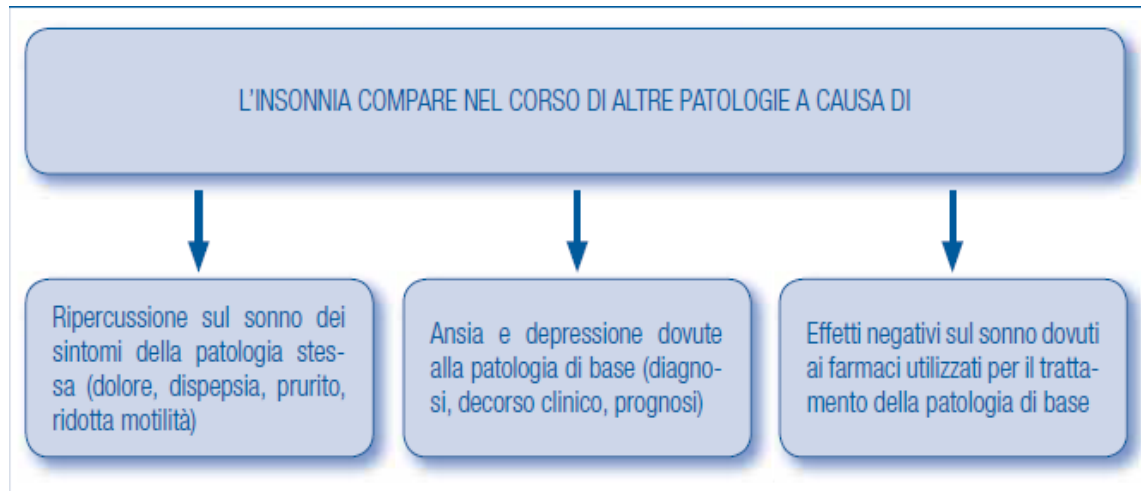
Per chiarire la diagnosi, in molti casi può essere utile chiedere al paziente di compilare un "diario del sonno" che permetta di monitorare nel tempo: numero di ore di sonno, tempo di addormentamento, risvegli notturni, risveglio precoce.

Il paziente dovrebbe riportare il diario del sonno compilato per almeno 2 settimane.

E' importante individuare le situazioni cliniche complesse e alcuni particolari disturbi del sonno che prevedono l'invio allo specialista/Centro del Sonno per un approccio diagnostico e terapeutico più articolato che può richiedere l'esecuzione di esami strumentali specifici come la polisonnografia (vista precedentemente).

### 3.6 Cause dell'insonnia:

Come già visto brevemente nel capitolo precedente le cause dell'insonnia possono essere molteplici. L'individuazione della causa è fondamentale per una gestione efficace del disturbo. Le insonnie dunque possono essere suddivise in due ampie categorie: insonnie primarie e insonnie secondarie.



#### 3.6.1. Insonnie Primarie:

Le insonnie primarie non sono causate da una malattia organica, né da un disturbo psichiatrico o dall'uso di farmaci o sostanze. Sono insonnie primarie:

- insonnia psicofisiologica, spesso derivata dalla cronicizzazione di un'insonnia acuta. Una volta cessato il fattore di disturbo situazionale, queste persone continuano a essere afflitte dall'insonnia attraverso l'instaurarsi di un circolo vizioso: la paura di passare un'altra notte insonne non fa altro che accrescere la tensione che a sua volta impedisce un adeguato rilassamento;
- insonnia paradossale, detta anche insonnia soggettiva: il paziente riferisce di dormire cronicamente poco e male, anche se la testimonianza dei familiari e il monitoraggio polisonnografico e/o actigrafico evidenziano lunghi periodi di sonno. Studi recenti hanno dimostrato la presenza di lunghi tratti di sonno superficiale, tempestato da numerosi micro risvegli che determinano, in questi pazienti, la sensazione di una veglia prolungata durante la notte;
- insonnia idiopatica, insorge sin dall'infanzia senza apparente relazione con eventi specifici, traumi psicologici o disturbi mentali. A causa della sua precoce insorgenza e stabilita attraverso le varie fasi della vita, si ipotizza una base congenita o genetica del disturbo.

#### 3.6.2. Insonnie Secondarie:

Le insonnie secondarie compaiono in relazione ad una malattia organica, ad un disturbo psichiatrico o all'uso di farmaci o sostanze. Sono insonnie secondarie:

- insonnia dovuta a un disturbo mentale

Presente in diversi disturbi psichiatrici, l'insonnia è connessa a essi tramite meccanismi neurobiologici. Il 45% dei pazienti con disturbi d'ansia può manifestare difficoltà d'addormentamento mentre i pazienti con disturbo post-traumatico da stress hanno un sonno frammentato e possono essere risvegliati da incubi. Oltre il 90% dei pazienti depressi riferisce di dormire male e di avere un sonno di cattiva qualità, caratterizzato da frequenti risvegli notturni e da un precoce risveglio al mattino. L'insonnia può essere un segno prodromico di uno stato maniacale. E bene ricordare che i pazienti insonni, inoltre, pur senza disturbi psichiatrici, presentano un elevato rischio di manifestare depressione maggiore dopo pochi anni dall'esordio dell'insonnia.

- Insonnie associate a malattie neurologiche

Questo tipo d'insonnia è frequente nelle malattie degenerative (demenze corticali e sub-corticali, malattia di Parkinson). Tra queste insonnie è inoltre presente la cosiddetta "insonnia fatale familiare" una malattia progressiva dovuta alla degenerazione di alcuni nuclei del talamo. L'insonnia può accompagnare anche alcune forme di cefalea e le epilessie con crisi notturne.

- Insonnie associate a malattie internistiche

Sono definite non situazionali in quanto l'alterazione del sonno è intrinsecamente connessa alla patologia di base. Si tratta per lo più d'insonnie associate a patologie cardiovascolari, renali, scompensi pressori, compromissioni croniche del flusso dell'aria, ma anche reflusso gastro-esofageo, disturbi endocrino- metabolici (iper- o ipo-tiroismo, diabete mellito), ipertrofia prostatica, fibromialgia, malattie reumatologiche e, in generale, qualsiasi malattia che provochi dolore (compresi i tumori), alterazioni ematologiche, malattie febbrili, condizioni mediche associate a prurito.

- Insonnia da inadeguata igiene del sonno:

Può essere dovuta ad abitudini di vita che ostacolano il mantenimento di un'adeguata vigilanza diurna e un sonno ristoratore notturno. Tra questi fattori di disturbo ricordiamo le cattive abitudini alimentari, come il consumo eccessivo di cibo e di alcolici o di bevande contenenti caffeina. Altri fattori di disturbo possono essere il pisolino pomeridiano, l'esposizione prolungata nelle ore serali a sorgenti luminose (TV, computer), ovvero intense attività intellettuali o fisiche poco prima di andare a letto.

- Insonnia comportamentale del bambino

Spesso causata dall'incapacità dei genitori di stabilire limiti temporali adeguati sull'orario dell'addormentamento. In questi bambini l'inizio del sonno è ritardato e, quando si svegliano di notte, richiedono un accadimento prolungato per riaddormentarsi.

- Insonnia dovuta all'uso cronico di farmaci o sostanze

Dipendenza, abuso e tolleranza ai farmaci ipnotici o a bevande alcoliche possono essere la causa d'insonnia. Anche l'utilizzo di stimolanti e l'intossicazione da metalli pesanti o tossine organiche. Molti farmaci di uso comune possono causare insonnia, come riportato ad esempio: Antipertensivi, cortisonici, teofillinici, preparati tiroidei, antiparkinsoniani, stimolanti il SNC, caffeina, nicotina, antineoplastici, IMAO, diuretici (meccanismo indiretto).

Alcune forme d'insonnia secondaria si manifestano acutamente (insonnie transitorie e situazionali), comparando in associazione con un fattore stressante identificabile. Il disturbo del sonno si protrae tipicamente per pochi giorni o qualche settimana.

### **3.6.3. Atri tipi di insonnie:**

#### **a) Insonnie situazionali associate a condizioni ambientali, mediche o psicologiche:**

- insonnie di origine ambientale: da rumore (per esempio, il traffico o il russare), da temperature inadeguate (eccessivamente calde o fredde), o da letto scomodo;
- insonnie da altitudine: dopo un'ascensione di solito al di sopra dei 3000 metri;
- insonnie da adattamento: compare quando le persone dormono fuori casa o comunque in un letto non abituale;
- insonnie da dolore: il dolore notturno può interferire con il sonno. Inoltre, certe patologie possono comportare l'adozione di posture obbligate scomode, come nei casi di apparecchi ortopedici, decubiti post-operatori o problemi respiratori;
- insonnie da ospedalizzazione: dormire in ospedale può interferire notevolmente col sonno a causa di fattori emotivi, organici e ambientali;
- insonnie da situazioni psicologiche stressanti: le situazioni psicologiche che possono interferire con il sonno e con l'addormentamento sono molteplici. Esse possono essere di natura piacevole, come una giornata eccitante o l'attesa di un evento importante, o di natura spiacevole, come un lutto o contrasti nella vita familiare e lavorativa.

#### **b) Insonnie situazionali da alterazione del ritmo circadiano, dovute alla collocazione cronologica del sonno in orari non fisiologici:**

- sindrome da Jet-Lag: si verifica in seguito al cambiamento di fuso orario. Si presenta sotto forma di difficoltà a iniziare il sonno e/o risveglio precoce. Colpisce soprattutto i “gufi” quando volano verso est e le “allodole” quando volano verso ovest. Può comparire anche in coincidenza con il passaggio dall'ora solare all'ora legale e viceversa. Dura almeno un paio di giorni e può persistere anche per una settimana;
- sindrome dei turnisti: compare quando l'orario di lavoro si sovrappone ai normali orari di riposo.

### **3.6.4. Insonnia associata ad altre patologie:**

Il termine insonnia secondaria si utilizza quando l'insonnia compare nell'ambito di un'altra patologia e “fluttua” in severità, parallelamente al modificarsi del problema medico di base. In alcune circostanze (per esempio in ambito psichiatrico), l'insonnia può anche manifestarsi giorni o settimane prima del disturbo mentale, ma la gravità dei due disturbi vari insieme. Il concetto d'insonnia secondaria si riferisce, come abbiamo visto, a molte categorie (insonnia secondaria a disturbi internistici o psichiatrici, insonnia da abuso di sostanze, ecc.). L'insonnia che si associa alle diverse patologie, però, non è sempre e solo secondaria ad esse, secondo un legame unidirezionale (per esempio, dormire male aumenta la vulnerabilità al dolore). Per questo motivo, il termine d'insonnia “comorbida” può descrivere meglio il concetto che l'insonnia è una delle manifestazioni cliniche di una patologia più complessa.

L'insonnia influenza il decorso delle malattie concomitanti: L'insonnia, associandosi alle diverse patologie (cardiovascolari, psichiatriche, neurologiche, ecc.), ne influenza il decorso e la prognosi. Pertanto il suo riconoscimento e il suo corretto trattamento migliorano la probabilità di successo della terapia della malattia di base.



### 3.7 Le conseguenze dell'insonnia

#### 3.7.1 Conseguenze sulla salute:

1. Sonnolenza diurna.
2. Aumento del rischio di sviluppo di malattie psichiatriche: circa il 40% dei pazienti adulti insonni cronici ha un rischio elevato di sviluppare una malattia psichiatrica, più frequentemente di tipo depressivo.
3. Alterazioni a carico del sistema cardiovascolare: in particolare, è stato rilevato un aumentato rischio d'ipertensione (come visto precedentemente). Studi recenti hanno documentato la mancata riduzione fisiologica dei valori pressori arteriosi sistemici, sistolici e diastolici, nei pazienti insonni cronici ancora normotesi durante la veglia ed una frequenza cardiaca significativamente più elevata, sia durante il sonno sia durante la veglia. A questa mancanza di "dipping" notturno si può associare un maggior rischio di sviluppare una patologia cardiovascolare. Dormire meno di 5 ore per notte aumenta il rischio di ipertensione arteriosa. (figura 8) . La riduzione del sonno può causare altri importanti problemi cardiovascolari tra cui: aritmie, cardiopatia ischemica, eventi cerebrovascolari.



4. Insorgenza di disturbi endocrino-metabolici: i pazienti insonni o con privazione parziale di sonno ripetuta, hanno un maggior rischio di sviluppare obesità e diabete di tipo 2, per la mancata secrezione di leptina (ormone della sazietà) e aumento dei livelli di grelina, nelle ore notturne. Il sistema neuroendocrino e immunologico sono strettamente correlati ed entrambi sono influenzati dalla perdita di sonno. L'insonnia si associa a una riduzione della risposta cellulare delle cellule killer e ad un aumento della secrezione di interleuchina 6. Aumentati livelli d'interleuchina 6 si associano ad un aumento del rischio cardiovascolare.

5. Malessere psico-fisico e disturbi dispeptici.

6. Riduzione del rendimento lavorativo.

7. Riduzione delle performance scolastiche. Nei bambini sussiste il rischio di deficit permanenti dell'attenzione e dell'apprendimento.

8. Disturbi cognitivi, della memoria e dell'attenzione.

9. Disturbi nell'ambito sociale e relazionale: ridotta disponibilità nei rapporti interpersonali, irritabilità, riduzione delle capacità adattative.

10. Riduzione della qualità di vita, che si può intendere il benessere soggettivo di una persona nella sua sfera fisica, sociale e psicologica. Senz'altro la qualità del sonno ha uno stretto legame con la qualità della vita in generale, date le ricadute che dormire poco e male ha su un individuo (come testimoniato dalla necessità di farmaci e dal rischio di incidenti automobilistici o sul lavoro). Sono noti gli stretti legami tra nutrizione, metabolismo e processi di regolazione del sonno, così com'è noto che l'insonnia sia un sintomo molto frequente nell'ansia. E questo è un problema ancora più importante per esempio nel paziente cardiopatico nel quale sono frequenti fenomeni di ansia-depressione, anche in relazione alla consapevolezza dei problemi legati alla malattia, di cui l'insonnia diventa sia causa sia effetto. Molti studi hanno dimostrato che i soggetti, e in particolare i pazienti cardiopatici che non dormono bene sono irritabili, subiscono alterazioni dell'umore e perdono interesse per l'ambiente che li circonda. A questi disturbi si associa spesso, come conseguenza dell'insonnia, anche una sonnolenza diurna, che contribuisce a diminuire ulteriormente la qualità di vita globale del paziente.

### **3.7.2. Conseguenze per la sicurezza:**

1. Alla guida: l'insonnia aumenta il rischio d'incidenti alla guida di circa 2,5- 4,5 volte a causa dell'eccessiva sonnolenza diurna. In questi casi, gli incidenti stradali tendono a verificarsi preferenzialmente nelle prime ore del mattino e nelle prime ore del pomeriggio. Alcuni farmaci comunemente usati a scopo sedativo (per esempio le Benzodiazepine a lunga emivita), possono indurre un aumento della sonnolenza diurna e quindi aumentare il rischio d'incidenti.

2. Sul lavoro: l'insonnia aumenta di 8 volte il rischio di incidenti sul lavoro rispetto ai soggetti con sonno regolare.

### **3.7.3. Conseguenze economiche:**

L'insonnia è correlata con elevati costi per la società, sia diretti che indiretti, tra cui: calo della produttività dell'individuo, assenteismo dal posto di lavoro, spese per visite mediche, maggiore consumo di farmaci, alcool e altre sostanze.

## Capitolo 4. TRATTAMENTO DELL'INSONNIA E L'IGIENE DEL SONNO

*È eccitante gestire con successo una varietà di sfide, ma per dormire dobbiamo sapere che siamo stanchi, e se non riusciamo a riconoscere la stanchezza, il risultato sarà un aumento dei disturbi del sonno unito all'incapacità di individuarne la causa.*

*L'insonnia è una risposta perfettamente comprensibile a un mondo in cui la vita è tutta incentrata su "fare un sacco di cose", mentre nello stesso tempo desideriamo finire ciascuna per passare a qualcos'altro.*

*Il sonno non può arrivare quando noi glielo permettiamo, perché ci è ignota l'esatta natura del suo contratto con l'energia che spendiamo ogni giorno.*

*Il sonno non può rinfrancare le nostre energie se non siamo disposti ad accettare i limiti connaturati al suo potere rigeneratore.*

*Il sonno ha le proprie fasi e temporalità.*

*Non possiamo interamente dominare il suo rapporto con il nostro mondo. E poiché il nostro mondo ha perso così tanta competenza sulle attività dell'inconscio, come pure dei meccanismi circadiani, il risultato sarà una veglia tormentata e un'ambiguità inafferrabile. L'insonnia è l'incapacità di abitare inconsciamente la notte.*

*Eluned Summers-Bremner*

Esiste un grande numero di rimedi per l'insonnia, alcuni dei quali derivanti da tradizioni popolari antiche, altri frutto delle moderne ricerche farmacologiche o psichiatriche.

La qualità del sonno si basa su 4 fattori fondamentali:

- Durata (tempo totale di sonno);
- Intensità (quantità di sonno profondo);
- Continuità (risvegli notturni);
- Stabilità (micro-risvegli periodici).

Nei pazienti insonni uno o più di questi fattori sono alterati determinando fenotipi clinici diversi. Anche quando la durata del riposo è oggettivamente nella norma (almeno 6 ore), il sonno può comunque essere stimato di scarsa qualità se risulta poco intenso e troppo instabile. Esistono pertanto basi neurofisiologiche quantificabili per considerare l'insonnia un disturbo non unicamente mentale.

Il prezzo biologico dell'insonnia è stato di recente confermato da studi che hanno indicato, come detto prima, un aumentato rischio d'ipertensione o altre patologie, in pazienti insonni che per anni dormono 5 ore o meno per notte.

In questa prospettiva, curare l'insonnia anche precocemente diventa strategico per impedire le complicanze che possono derivare dalla cronicizzazione del disturbo.

Oltre ad una fisiologica struttura intrinseca del sonno, il riposo di qualità deve avvenire in orari non casuali (rispettando le porte del sonno) e in condizioni ambientali adeguate, tenendo conto anche del cronotipo ("gufo" o "allodola") del singolo soggetto.

## 4.1. Strategie di trattamento:

Diverse strategie farmacologiche e non, hanno dimostrato una certa efficacia nel trattamento dell'insonnia. Prima di ricorrere ad un trattamento specifico per i disturbi del sonno, sarebbe opportuno prendere in considerazione il trattamento di eventuali disordini fisici o psicologici sottostanti.

### 4.1.1. Strategie non farmacologiche:

Le strategie comportamentali e cognitive (Tabella 2 sotto), sia come monoterapia che in combinazione con farmaci, offrono un trattamento sicuro ed efficace dell'insonnia. Gli interventi comportamentali sono diretti a modificare le errate abitudini di sonno e ridurre l'attivazione autonoma (stress e tensione muscolare). Esempi di strategie comportamentali sono il controllo dello stimolo, la restrizione del sonno, la terapia di rilassamento, l'intenzione paradossa e l'educazione all'igiene del sonno.

Tabella 2 - Strategie non farmacologiche per l'insonnia	
Attività	Descrizione
Controllo dello stimolo	Aiuta a riassociare gli stimoli del sonno con l'addormentamento; incoraggia il ristabilimento di una regolare alternanza sonno-veglia.
Restrizione del sonno	Limita il tempo trascorso a letto all'effettivo tempo dedicato al sonno; una deprivazione temporanea e moderata del sonno induce un più rapido addormentamento ed un mantenimento ed una qualità migliori del sonno.
Terapia di rilassamento	Riduce l'attivazione autonoma (ovvero, stress e tensione muscolare) e cognitiva (ovvero, pensieri intrusivi) che interferisce con il sonno: i metodi comprendono rilassamento muscolare progressivo, biofeedback, respirazione ritmica, <i>imagery training</i> e meditazione.
Intenzione paradossa	Cerca di modificare le aspettative irrealistiche sul sonno; i pazienti stanno svegli il più a lungo possibile; porta ad una riduzione dell'ansia in relazione all'addormentamento e alle conseguenze della mancanza di sonno.
Educazione all'igiene del sonno	Raccomandazioni sui comportamenti relativi al sonno e sulle condizioni ambientali che possono incidere sulla qualità e sulla durata del sonno.
Terapia cognitiva	Si focalizza su specifiche irrealistiche aspettative del paziente in relazione al sonno e alle sue idee errate sulle cause dei disturbi del sonno.

#### 4.1.1.1. Le principali regole d'igiene del sonno:

- Mantenere un orario regolare del ciclo sonno-veglia: svegliarsi presto al mattino, evitando di dormire durante il giorno ed andare a letto in un orario consono e regolare, evitando attività stimolanti nelle ore serali.
- Fare un forte esercizio fisico per mezz'ora nel pomeriggio.
- Mangiare molto a pranzo e fare una cena leggera tre ore prima di addormentarsi.
- Rilassarsi prima di andare a dormire, per esempio con un bagno caldo.

- Assicurarsi che l'ambiente in cui si dorme sia idoneo al riposo. Alcune persone sono molto sensibili alla luce, altre ai rumori. La camera da letto dovrebbe essere al buio e silenziosa, e ben areata.
- Non usare il letto per altre attività oltre al sonno. Leggere, scrivere o guardare la televisione o altre attività nel letto, diminuiscono l'associazione letto-sonno.
- Evitare di guardare le sveglie, eventualmente coprendone il display. Ciò evita calcoli mentali sulla quantità di sonno perduta sino a quel momento e sulla quantità di sonno rimasta prima del suono della sveglia. Accettare che la quantità di sonno può essere ottenuta solo dormendo e non mentre si aspetta di dormire può essere benefico.

Consumo di caffeina: Chi soffre di insonnia dovrebbe evitare del tutto la caffeina. Essa è spesso causa di insonnia, a causa degli effetti eccitanti sul sistema nervoso periferico, nonché di quelli sul sistema cardiocircolatorio. La caffeina è presente in tè, caffè, yerba mate (*Ilex paraguayensis*), guaranà, cacao, noce di cola (quindi tutte le bevande a base di cola come Pepsi Cola, Coca-Cola, Virgin Cola ecc.) ed infine è presente perlopiù come sostanza aggiunta nei cosiddetti energy-drink quali la Red Bull, la Monster Energy e simili, nelle barre di cioccolato ed altri dolciumi.

#### **4.1.1.2. Terapia cognitiva:**

Si propone di alterare le false credenze ed attitudini degli insonni in relazione al sonno. L'obiettivo è quello di riconoscere, affrontare e modificare le aspettative irrealistiche specifiche del paziente sul sonno (per esempio, la necessità di dormire otto ore ogni notte), le sue idee sbagliate sulle cause dell'insonnia (per esempio, l'idea che l'insonnia sia dovuta interamente ad uno squilibrio chimico) e l'apprensione o l'ansietà che assalgono il paziente al momento di coricarsi.

Una volta che le specifiche cognizioni disfunzionali del paziente in relazione al sonno sono state individuate, la terapia cognitiva si propone di sostituirle con cognizioni più adattative mediante l'uso di tecniche di ristrutturazione, quali tecniche di riattribuzione, decatastrofizzazione, test d'ipotesi, rivalutazione e spostamento dell'attenzione. Molte di queste strategie richiedono un training ed un'applicazione quotidiana; i miglioramenti dei parametri del sonno non sono immediati e la motivazione e l'incoraggiamento del paziente costituiscono fattori essenziali. Almeno l'educazione all'igiene del sonno dovrebbe essere inclusa nella strategia di trattamento per tutti i pazienti con sintomi di disturbi del sonno.

#### **4.1.1.3 Trattamenti con farmaci o prodotti non soggetti a prescrizione medica:**

La disponibilità di prodotti che non richiedono prescrizione medica per il trattamento dell'insonnia, quali antistaminici, integratori alimentari e prodotti di erboristeria, permette un maggior accesso al trattamento dell'insonnia a coloro che manifestano i sintomi di questa patologia. La crescente popolarità di questi prodotti da banco indica la propensione dei pazienti all'automedicazione ed il livello di soddisfazione dei pazienti in relazione ai risultati di questi agenti, nonostante la mancanza di dati effettivi sulla loro efficacia.

Come tutti i farmaci, anche questi prodotti non sono privi di rischi e pongono il problema di una potenziale tossicità in caso di dosaggio scorretto, interazione con altri farmaci o assunzione non adeguata.

La base legislativa italiana prevede che la commercializzazione dei prodotti fitoterapici è soggetta alla medesima autorizzazione ministeriale dei farmaci di sintesi, mentre i prodotti erboristici non

medicinali ed integratori alimentari non ricadono attualmente sotto la regolamentazione farmaceutica, bensì sotto quella relativa ai prodotti alimentari.

Essi non subiscono alcun controllo concernente la qualità di grado farmaceutico, la sicurezza e l'efficacia ed il possesso di questi requisiti è affidato alla discrezione dei produttori che devono rispettare unicamente norme di buona fabbricazione, che riguardano principalmente misure igieniche piuttosto che uniformità o qualità produttive. L'ampia disponibilità, la percepita sicurezza ed il basso costo di questi prodotti possono incoraggiare i pazienti a provarli e potenzialmente ritardare il ricorso ad un medico e ad un trattamento efficace.

### ***1. Antistaminici:***

La difenidramina è un antagonista dei recettori H1 dell'istamina di prima generazione che agisce a livello centrale, comunemente usata, da sola o in combinazione con un analgesico, in prodotti da banco. Negli Stati Uniti viene anche commercializzata per alleviare l'insonnia, mentre in Italia la difenidramina non ha l'approvazione per tale uso. Per quanto altri antistaminici di prima generazione disponibili sul mercato, per esempio clorfeniramina, abbiano un effetto sedativo e potrebbero indurre il sonno, non è stato provato che possano incidere sulla durata o l'efficienza del sonno e possono causare ulteriori effetti collaterali. La loratadina, un antistaminico SOP di seconda generazione, possiede una limitata capacità di attraversare la barriera ematoencefalica e pertanto non rappresenta un'opzione adeguata per il trattamento dell'insonnia. A causa di numerosi effetti collaterali ed interazioni potenziali con altri farmaci, l'uso degli antistaminici è sconsigliato negli anziani. Prima di raccomandare l'impiego di un antistaminico da banco per il trattamento dell'insonnia, è indispensabile identificare i farmaci già assunti (da prescrizione o da banco) e le condizioni mediche del paziente, al fine di evitare indesiderabili effetti sinergici, antagonistici o avversi. Per quanto comunemente usati come coadiuvanti del sonno, i dati a supporto dell'uso di antistaminici da banco quali la difenidramina per il trattamento dell'insonnia sono piuttosto limitati.

Un numero ridotto di trial controllati e randomizzati condotti sugli H1-antagonisti hanno suggerito un miglioramento soggettivo del sonno complessivo, ma questi studi sono stati condotti su un numero ridotto di partecipanti, hanno rilevato una durata comparativamente ridotta del sonno e mancano di dati oggettivi. Per quanto ci siano prove sostanziali del fatto che gli antistaminici di prima generazione inducano sedazione, esistono pochi dati clinici a supporto di un miglioramento significativo del sonno quando questi agenti vengono somministrati di notte. Le proprietà lipofile consentono alla difenidramina di attraversare rapidamente la barriera ematoencefalica, inducendo sedazione. Oltre all'attività primaria in relazione ai recettori H1, gli antistaminici agiscono anche a livello di recettori serotonergici, colinergici e alfa-adrenergici centrali con gradi diversi, producendo significativi effetti collaterali.

La dose raccomandata di difenidramina varia da 25 a 75 mg da assumersi al momento di coricarsi. Un aumento nel dosaggio non produce un aumento lineare della risposta. Frequentemente, una sedazione mattutina residua correlata alla dose, 'effetto *hangover*', si verifica a causa della prolungata emivita di eliminazione. L'antagonismo per i recettori muscarinici induce effetti anticolinergici (per esempio, secchezza delle fauci, secchezza degli occhi, ritenzione urinaria, costipazione, vista annebbiata e delirio) e se ne dovrebbe tener conto, soprattutto negli anziani. Gli antistaminici, inoltre, possono provocare sbandamenti, incidere sulla guida e sulla soglia di crisi dei pazienti affetti da epilessia. Ci sono alcune indicazioni sul fatto che si possa sviluppare tolleranza all'effetto sedativo previsto entro il quarto giorno di trattamento, rendendo il trattamento inefficace nell'induzione del sonno ma ancora in grado di produrre effetti collaterali indesiderabili.

## **2. Opzioni erboristiche/naturali/alternative:**

I pazienti possono percepire gli integratori alimentari e i prodotti di erboristeria come alternative più naturali e sicure rispetto ai farmaci da prescrizione o da banco. I dati a supporto della sicurezza e dell'efficacia di questi prodotti sono deboli a causa dei pochi soggetti studiati, della durata limitata del trattamento e delle variazioni nei dosaggi e nelle formulazioni dei prodotti in questione. Inoltre, dal momento che questi prodotti vengono commercializzati come integratori alimentari/erboristici, la loro produzione non è regolata dalla legislazione in termini di qualità e uniformità e possono pertanto esistere potenziali differenze tra produttori, formulazioni e lotti di prodotto.

La melatonina e la valeriana vengono comunemente usate come blandi ipnotici e le prove supportano il loro uso contro i sintomi dell'insonnia in certe popolazioni. La kava (kava kava, *Piper methysticum*) è meglio conosciuta per il suo uso come ansiolitico, ma è spesso usata anche per le sue proprietà sedative in caso di insonnia, nonostante non ci siano prove a sostegno della sua efficacia. Inoltre, la kava è considerata non sicura a causa di una sua riportata epatotossicità alle dosi quotidiane raccomandate (da 70 a 280 mg al momento di coricarsi) e, pertanto, se ne dovrebbe sconsigliare l'uso. L'L-triptofano, un aminoacido precursore della melatonina e della serotonina, è stato ritirato dal mercato a causa dei numerosi casi riportati di sindrome eosinofilia-mialgia (EMS). Tuttavia, il suo prodotto derivato il 5-idrossi triptofano (5-HTP) è ancora disponibile.

Per nessuno dei due prodotti esistono prove affidabili della loro efficacia contro l'insonnia ed il loro uso dovrebbe essere sconsigliato a causa della possibile contaminazione in grado di condurre all'EMS. Non ci sono abbastanza prove a sostegno dell'efficacia e della sicurezza di altri prodotti naturali pubblicizzati per i loro effetti sedativi (per esempio, camomilla, fiore della passione, coenzima Q10, luppolo, melissa, lavanda e scutellaria) nel trattamento dei disturbi del sonno.

## **3. Rimedi naturali:**

Alcuni rimedi tradizionali si dimostrano talvolta sufficienti ad interrompere il ciclo di insonnia, evitando l'utilizzo di sedativi o sonniferi. Un possibile rimedio naturale per l'insonnia è il latte tiepido, da bere prima di andare a dormire. Il latte contiene alti livelli di triptofano, un sedativo naturale. Molti insonni si servono di sedativi di origine erboristica, quali: valeriana, camomilla, lavanda, luppolo, passiflora, escolzia, biancospino, fiori d'arancio.

Nella *medicina popolare cinese* i medici hanno curato l'insonnia per migliaia di anni. Un approccio tipico può essere l'agopuntura, una dieta e un'analisi dello stile di vita, l'erboristeria o altre tecniche, con lo scopo di ribilanciare le energie del corpo per risolvere il problema in maniera delicata.

## **4. Trattamenti psicologici e meditazione:**

In soggetti che soffrono di insonnia non correlabile ad alcun disturbo organico o neurologico specifico, la mancanza di sonno è sintomo di un problema emotivo non trattato: se una persona è infelice del proprio stile di vita, o sta rimandando problemi la cui soluzione è inderogabile, ciò può determinare disturbi del sonno. Alcuni soggetti vedono l'insonnia scomparire grazie a semplici attività sociali, altri trovano un trattamento valido nella psicoterapia, andando ad affrontare quelle cause di stress, ansia o depressione che provocano tale disturbo, anche senza l'ausilio di farmaci ipnotici.

Nella *tradizione Buddista*, ai sofferenti di insonnia o di incubi viene suggerita la pratica della meditazione di consapevolezza (Satipatthana) o di gentilezza (Mettā). La pratica di essere amorevoli e ben disposti nei confronti di ogni essere può avere un effetto lenitivo e calmante nella mente e nel corpo. Nella Mettā Sutta, il Buddha afferma che addormentarsi facilmente è uno degli undici benefici di tale forma di meditazione.

## 4.1.2. Strategie farmacologiche:

### 4.1.2.1 Benzodiazepine:

Supportate da studi che ne confermano la sicurezza e l'efficacia, le benzodiazepine (BDZ) sono farmaci di prima linea nel trattamento dell'insonnia. Le BDZ approvate per l'uso come ipnotici sedativi in commercio in Italia sono le seguenti: brotizolam, estazolam, flunitrazepam, flurazepam, lorazepam, lormetazepam, nitrazepam, nordazepam, temazepam e triazolam.

Tutte le BDZ aumentano l'attività dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA), il neurotrasmettitore inibitorio primario nel sistema nervoso centrale (SNC), legandosi ai siti di legame dei recettori GABA<sub>A</sub>. I recettori GABA<sub>A</sub> comprendono due sottotipi di recettori: il recettore BDZ1 o omega1 (la cui stimolazione incide sull'addormentamento e sul ciclo del sonno) ed il recettore BDZ2 o omega2 (la cui stimolazione può incidere sulla memoria, l'apprendimento e le funzioni sensoriali e motorie). Questi sottotipi di recettori GABA<sub>A</sub> sono canali o pori composti da due subunità alfa ( $\alpha$ ), due beta ( $\beta$ ) ed una gamma ( $\gamma$ ). L'interazione delle benzodiazepine con il recettore si traduce in una modificazione allosterica del sito che comporta un aumento dell'affinità del GABA, in questo modo le benzodiazepine facilitano il legame del GABA con il suo recettore, consentendo al GABA di legarsi al sito e permettendo un aumento del flusso di ioni cloro (Cl<sup>-</sup>) all'interno dei neuroni.

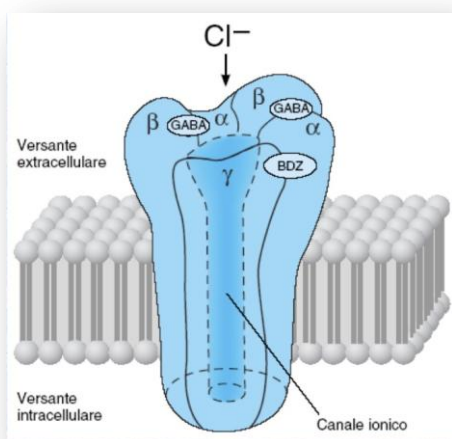


Figura 9 – meccanismo di azione delle BDZ

In generale, il risultato dell'attività delle BDZ sul recettore GABA<sub>A</sub> è una modifica del ciclo del sonno, che porta ad una riduzione della latenza del sonno, una riduzione del numero di risvegli notturni ed un aumento del tempo totale di sonno.

Le differenze tra le BDZ sono principalmente di natura farmacocinetica e sono riassunte nella Tabella 3 (pagina successiva), insieme ai dosaggi raccomandati.

Le differenze di inizio e durata dell'azione, aiutano a stabilire quale BDZ sia più adeguata in base alla tipologia del disturbo del sonno accusato dal paziente. Valutiamo le BDZ anche in base alla loro emivita di eliminazione e anche all'emivita dei suoi prodotti metaboliti post-biotrasformazione poiché anch'essi possiedono un'azione farmacologica. Una molecola con un effetto più rapido ed una durata più breve è più adatto ad un paziente il cui disturbo del sonno primario consiste in una difficoltà a prendere sonno. Per un paziente invece con numerosi risvegli notturni o con un risveglio prematuro, potrebbe essere più adatto una molecola con un'azione di maggiore durata. Se usate a breve termine (meno di due settimane), le BDZ sono considerate sicure ed efficaci per il trattamento dell'insonnia.

Tabella 3 - Caratteristiche dei farmaci approvati per il trattamento dell'insonnia							
Nome generico	Nome commerciale	Classe	Durata dell'azione	Emivita di eliminazione (h)*	Inizio dell'azione (mg)	Dosaggio (mg)*	Indicazione l'insonnia
Estazolam	Esilgan	BZ	Intermedia	8-24	15-30	1-2	Addormentamento e mantenimento del sonno
Flurazepam	Dalmodorm, Felison, Flunox, Valdorm	BZ	Lunga	48-120	60-120	15-30	Mantenimento del sonno
Lorazepam	Control, Loralin, Lorans, Tavor, Zoloram, Lorazepam generico	BZ	Intermedia	12-16	30-60	1-2	Addormentamento e mantenimento del sonno
Lormetazepam	Axilium, Ipnolor, Luzul, Mexylor, Minias, Lormetazepam generico	BZ	Breve	2-10	30	1-2	Addormentamento e mantenimento del sonno
Temazepam	Eupgnos, Normison	BZ	Intermedia	3-25	45-60	7,5-30	Mantenimento del sonno
Triazolam	Halcion, Songar, Triazolam generico	BZ	Breve	1,5-5	15-30	0,125-0,25	Addormentamento
Eszopiclone	Non in commercio in Italia	Non-BZ	Breve	6	30	2-3	Addormentamento e mantenimento del sonno
Ramelteon	Non in commercio in Italia	Non-BZ	Breve	2-5	30	8	Addormentamento
Zaleplon	Sonata	Non-BZ	Breve	0,5-1	20	5-10	Addormentamento
Zolpidem	Nottem, Stilnox, Zolpidem generico	Non-BZ	Breve	1,5-4,5	30	5-10	Addormentamento e mantenimento del sonno
Zopiclone	Imovane, Zopiclone generico	Non-BZ	Breve	5	30	3,75-7,5	Addormentamento e mantenimento del sonno

\* In adulti sani. BZ: benzodiazepina; Non-BZ: ipnotico non-benzodiazepinico.  
N.B. Non tutte le molecole in commercio in Italia approvate per l'insonnia sono menzionate nella tabella.  
Fonte: referenza bibliografica <sup>1</sup>.

Gli effetti avversi più comuni associati all'uso delle BDZ sono sonnolenza, vertigini e cefalea. Un residuo effetto sedativo durante il giorno (comunemente indicato come 'effetto *hangover*') è spesso associato alle BDZ a lunga durata d'azione. I pazienti che risentono di questo effetto manifestano riduzione dell'attenzione, cefalea e sensazione di rallentamento dei movimenti al risveglio. Amnesia e indebolimento della memoria sono stati più spesso riportati in associazione con il triazolam.

Il trattamento con BDZ deve essere attuato per brevi periodi e comunque non troppo lunghi per il fatto che un'assunzione cronica può portare ad una farmaco-dipendenza. Inoltre si sviluppa alla lunga anche una certa tolleranza che porta ad un necessario aumento del dosaggio di farmaco per ottenere lo stesso risultato farmacologico.

Inoltre, la brusca interruzione dell'assunzione di una BDZ può portare a sintomi da astinenza (ovvero, disforia, crampi addominali, vomito, diaforesi, tremore e raramente convulsioni) oltre che insonnia di rimbalzo.

Pertanto, i pazienti che assumono una BDZ per più di due settimane dovrebbero ridurre progressivamente la dose prima di interromperne l'assunzione. Le BDZ andrebbero usate con cautela negli individui con una storia di abuso di sostanze stupefacenti (cocaina, eroina, marijuana).



#### 4.1.2.2. Ipnotici non-benzodiazepinici:

Gli ipnotici non-benzodiazepinici (non-BDZ) sono stati sviluppati nel tentativo di ridurre gli effetti avversi associati all'uso delle BDZ nel trattamento dell'insonnia. A differenza delle BDZ, gli ipnotici non-benzodiazepinici sono più selettivi per la sub-unità  $\alpha 1$  ( $\alpha 1$ ) del recettore GABA e, pertanto, possono essere più specifici per una sedazione con minori effetti avversi. Zolpidem, zaleplon, zopiclone, ramelteon e eszopiclone (non in commercio in Italia) presentano profili farmacologici, meccanismi di azione ed attività clinica differenti (vedi Tabella 3, pagina precedente). L'impiego delle BDZ si è notevolmente ridotto dopo l'introduzione dello zolpidem nel 1993.

Il farmaco ipnotico ideale dovrebbe avere una serie di caratteristiche: dovrebbe avere un rapido assorbimento e un tempo di dimezzamento ottimale, non dovrebbe avere metaboliti attivi, dovrebbe determinare una rapida induzione del sonno, dovrebbe avere un'azione duratura nel corso della notte, dovrebbe indurre un sonno ristoratore, non dovrebbe dare una sedazione residua né alcun rimbalzo di insonnia, non dovrebbe indurre dipendenza né tolleranza, non dovrebbe avere effetti sulla memoria e non dovrebbe deprimere i centri respiratori.

Al risveglio al mattino, il picco di produzione di cortisolo, oltre a determinare l'attivazione di tutta una serie di processi metabolici, a livello cerebrale induce l'attivazione delle sinapsi, soprattutto di quelle glutamatergiche, legate all'apprendimento; la riduzione dei livelli di cortisolo alla sera prepara il cervello al sonno, durante il quale la produzione di melatonina spegne le sinapsi eccitatorie e stimola la sintesi di fattori trofici che servono a rigenerare l'energia dei neuroni.

Quando il cortisolo è troppo elevato, la melatonina non è in grado di inibire le sinapsi eccitatorie e quindi è necessario stimolare le sinapsi inibitorie GABAergiche tramite i farmaci (ad esempio con le benzodiazepine). Purtroppo nessuno dei farmaci a nostra disposizione ha tutti i requisiti di un ipnotico ideale.

#### Confronto Zolpidem e Triazolam:

Sia lo Zolpidem che il Triazolam sono due farmaci a emivita breve (2-3 ore) e senza metaboliti attivi; altri farmaci a emivita relativamente breve, come il flurazepam, hanno molti metaboliti attivi, che ne prolungano l'effetto fino a 40-250 ore. La breve emivita del farmaco riduce la probabilità di una presenza di effetti indesiderati al risveglio.

Triazolam e Zolpidem, simili dal punto di vista farmacocinetico, hanno notevoli differenze dal punto di vista farmacodinamico: lo zolpidem ha un'affinità per i recettori GABA  $\alpha 1$  (la cui stimolazione selettiva induce un effetto sedativo) maggiore rispetto a quella per i recettori  $\alpha 2$  e  $\alpha 3$  (la cui stimolazione induce l'effetto ipnotico) e praticamente assente per i recettori  $\alpha 5$  (che determinano gli effetti mnesici);

Farmaci	$\alpha 1\beta 2\gamma 2$	$\alpha 2\beta 1\gamma 2$	$\alpha 3\beta 1\gamma 2$	$\alpha 5\beta 3\gamma 2$	$\alpha 6\beta 2\gamma 2$
Triazolam	$1,2 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,4$	$> 10.000$
Zolpidem	$13,6 \pm 0,8$	$131 \pm 54$	$270 \pm 62$	$> 20.000$	$> 20.000$
Lorazepam	$2,8 \pm 0,8$	$3,2 \pm 0,5$	$2,5 \pm 0,6$	$9,9 \pm 8,8$	$> 20.000$

Tabella 4. Affinità ( $K_1$ , nM) per recettori GABA<sub>A</sub> ricombinanti.

Al contrario, il triazolam non presenta selettività per nessun sottotipo recettoriale, possedendo un'affinità elevata per tutte le sottopopolazioni, o isoforme recettoriali del GABA (Fig. sotto), in maggior modo per quelle che inducono il sonno ( $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$ ) a discapito di quelle della sedazione ( $\alpha_1$ ). Non vi sono grosse differenze in termini di dipendenza fra queste due molecole, perché ambedue possono indurre dipendenza e tolleranza in soggetti particolarmente sensibili. L'uso di questi farmaci che inducono l'attivazione dei recettori GABA nel trattamento dell'insonnia dovrebbe essere limitato ad alcune settimane: se l'insonnia continua dopo quel periodo, vuol dire che le benzodiazepine non rappresentano il farmaco giusto; per l'insonnia di lunga durata è più corretto utilizzare altri farmaci, come gli antidepressivi, eventualmente associando le benzodiazepine per ridurre i possibili effetti eccitatori iniziali (1-2 settimane).

Se tuttavia il paziente assume una benzodiazepina da anni, questa non va sospesa, perché alla sua interruzione il recettore non è in grado di ripristinare la sua funzione normale, in quanto l'effetto di stimolazione del recettore da parte del farmaco induce un segnale sul genoma, di tipo epigenetico, sostanzialmente irreversibile.

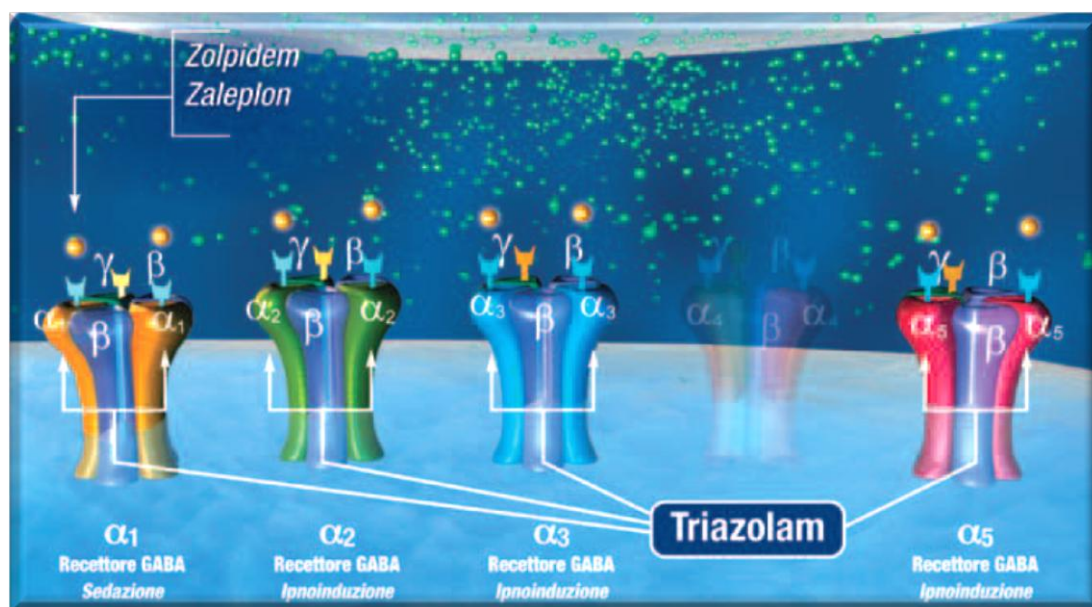


Figura 10 - Triazolam: meccanismo d'azione.

**1. Zolpidem:** lo zolpidem è un ipnotico-sedativo appartenente alla famiglia delle imidazopiridine, indicato per il trattamento a breve termine dell'insonnia. È caratterizzato da effetti altamente selettivi sull'induzione del sonno e da una limitata attività anticonvulsivante e miorilassante. A causa della durata d'azione più lunga rispetto ad altri agenti, lo zolpidem riduce la latenza del sonno ed aumenta il tempo totale di sonno. Con una biodisponibilità pari al 70%, viene assorbito rapidamente in 20/40 minuti, distribuito nell'organismo e si lega all'albumina e all'alfa1-glicoproteina acida senza provoca re fenomeni di accumulo. Lo zolpidem è stato ampiamente testato in studi controllati su pazienti affetti da insonnia primaria. Studi basati su misurazioni oggettive e/o soggettive dimostrano che l'assunzione di zolpidem la sera migliora la latenza e la durata del sonno nei pazienti affetti da insonnia cronica. Tuttavia, alcuni parametri oggettivi quali il risveglio dopo l'addormentamento ed il numero di risvegli non si sono dimostrati significativamente diversi rispetto al placebo. Alcuni studi condotti con misurazioni oggettive e soggettive mostrano che gli effetti dello zolpidem possono ridursi durante il periodo di trattamento. Tali

risultati, tuttavia, non sono consistenti in letteratura. Diversi studi hanno infatti dimostrato un miglioramento della latenza del sonno e del tempo totale di sonno a seguito della somministrazione notturna di zolpidem fino a tre mesi, senza insonnia di rimbalzo o sintomi da astinenza all'interruzione dell'assunzione.

Per contro, sintomi da astinenza e insonnia di rimbalzo alla sospensione della terapia sono stati osservati in altri studi. Nel tentativo di superare lo sviluppo di tolleranza e dipendenza in pazienti che richiedono una terapia farmacologica a lungo termine, l'uso continuato di zolpidem è stato confrontato con una sua somministrazione intermittente (ovvero, assunzione di zolpidem per cinque notti consecutive seguita da due notti di assunzione di placebo a settimana). Per entrambe le strategie di dosaggio, sono stati riscontrati miglioramenti confrontabili in termini di latenza del sonno, tempo totale di sonno, qualità della vita e tollerabilità. Il dosaggio di zolpidem raccomandato è di 10 mg per adulti sani e 5 mg per anziani, pazienti debilitati e pazienti con disfunzione epatica, da assumere immediatamente prima di coricarsi. Gli effetti avversi più comuni sono cefalea (soprattutto durante la fase di interruzione), sonnolenza, stanchezza, vertigini ed effetto sedativo residuo durante il giorno. Sono stati anche riportati confusione, disorientamento, idee ossessive, delirium e psicosi. Gli effetti avversi non riguardanti il SNC comprendono sintomi gastrointestinali ed eruzioni cutanee. Alle dosi raccomandate, lo zolpidem non sembra incidere negativamente sulle funzioni psicomotorie o cognitive del giorno successivo all'assunzione ed il rischio di dipendenza, tolleranza ed insonnia di rimbalzo appare minimo.

- Vi è anche una versione a rilascio prolungato, attualmente non in commercio in Italia, il primo ipnotico a rilascio prolungato in assoluto, per il trattamento dell'insonnia caratterizzata da difficoltà di addormentamento e/o di mantenimento del sonno. Il rilascio di questo tipo di zolpidem avviene in due fasi attraverso l'uso di una compressa a due strati; il primo strato disgrega il principio attivo si scioglie e viene assorbito rapidamente inducendo il sonno, mentre il secondo strato viene rilasciato più gradualmente per migliorare il mantenimento del sonno. Nonostante le differenze nelle formulazioni dei dosaggi, la farmacocinetica di entrambi i prodotti è simile.

**2. Triazolam:** Lo affronteremo nel capitolo successivo

## Capitolo 5. IL TRIAZOLAM (SONGAR®, HALCION®):

È una benzodiazepina facente parte del gruppo chimico delle triazolo-benzodiazepine, si caratterizza per la particolare emivita ultrabreve plasmatica di circa 2-4 ore e quindi al mattino il soggetto non è sedato. Dopo le prime 3 notti si ha il 45% in meno di veglia. Nelle successive 2 settimane il farmaco alla stessa dose funziona molto meno (si ha solo un 17% di veglia) perché il soggetto è diventato tollerante ma non solo, se il soggetto non prende più il farmaco alla sera l'insonnia si è aggravata (+60%).

Questa molecola è stata sintetizzata nel 1972. Si presenta sotto forma di una polvere bianca di aspetto cristallino solubile solo in cloroformio.

Il triazolam è stato un farmaco di notevole attenzione da parte dei mezzi di comunicazione di massa a causa della presente associazione con gravi manifestazioni di aggressività comportamentale. Sebbene questa associazione a manifestazioni di aggressività comportamentale sia sostenuta da poche prove, la Upjohn, che produce il farmaco, poi acquisita da Pfizer, ha inserito nella scheda tecnica una frase nella quale si afferma che il triazolam dovrebbe essere usato per un breve periodo di tempo, il più breve possibile (generalmente varia da pochi giorni a due settimane) nel trattamento dell'insonnia e che i medici dovrebbero valutare con attenzione l'insorgenza di anomalie del pensiero o modificazioni comportamentali nei soggetti trattati con triazolam, considerando appropriate tutte le potenziali cause. Come farmaco è quindi indicato per il trattamento di breve periodo dell'insonnia, infatti le benzodiazepine sono indicate soltanto quando il disturbo è grave, debilitante o sottopone il soggetto a grave disagio e possono essere prescritte solamente dopo un'attenta analisi del medico (Ricetta Ripetibile).

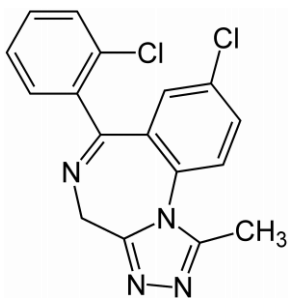


Figura 11 – Struttura chimica del Triazolam; 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1-4]benzodiazepine

### 5.1. Farmacologia: Come agisce Triazolam (Songar®)?

Il triazolam è una benzodiazepina con caratteristiche simili al diazepam; chimicamente è un derivato 1,4-triazolobenzodiazepinico.

Il triazolam riduce lo stato di ansia se utilizzato a basso dosaggio e favorisce il sonno se utilizzato a dosaggi più elevati. L'azione ipnoinducente si manifesta con riduzione del periodo di latenza per l'insorgenza del sonno, con conseguente aumento della durata del sonno e diminuzione della frequenza dei risvegli notturni. Dai dati riportati nel depliant del Songar, si vede che nel 70% dei pazienti trattati con Songar si ha l'induzione del sonno entro 15 minuti dalla somministrazione. Significativa è anche la riduzione dei risvegli notturni che appunto si riduce all'80% in meno rispetto a quelli basali, accertati su pazienti insonni trattati con Songar.

L'attività ipnoinducente si riduce però dopo 2 settimane di somministrazione a causa della farmaco-dipendenza.

L'insonnia fa parte delle dissonnie, disturbi dovuti ad alterazioni di ritmo, quantità e qualità del sonno, così come le apnee notturne e le ipersonnie (narcolessia); il triazolam ha un importante

effetto sulla fase 1 del sonno, ovvero del sonno leggero e come tutte le altre BDZ aumenta la durata della fase 2 del sonno, ovvero del sonno conclamato che consiste all'incirca al 50% del sonno totale. Diminuiscono invece le fasi 3 e 4 ad onde lente, ed in particolare la riduzione della fase 4 può causare incubi e episodi di pavor nocturnus. Complessivamente si ha una riduzione del sonno REM, e questo alla fine dà la sensazione che il sonno sia stato ristoratore.

Naturalmente come per tutte le benzodiazepine si ha il potenziamento della trasmissione GABAergica, ovvero vi è l'azione a livello del complesso macromolecolare del recettore GABAergico (GRSC). Questo recettore è attivato dal neurotrasmettitore inibitorio acido gamma-aminobutirrico (GABA): il GABA è il principale neurotrasmettitore ad azione inibitoria presente nel sistema nervoso centrale. Il complesso recettoriale è responsabile dell'attività dei canali del cloro ( $\text{Cl}^-$ ): quando il GABA si lega al suo recettore, i canali del cloro si aprono, il cloro entra nella cellula e provoca una iperpolarizzazione della membrana neuronale. L'iperpolarizzazione impedisce al neurone di rispondere a stimoli eccitatori. Le benzodiazepine favoriscono l'attività GABAergica, potenziando l'entrata del cloro nella cellula nervosa. I siti recettoriali delle benzodiazepine, denominati omega, si differenziano in tre sottopopolazioni: la sottopopolazione omega-1 localizzata nel cervelletto, la sottopopolazione omega-2 localizzata nel midollo spinale e la sottopopolazione omega-3 a livello dei tessuti periferici.



Figura 12. Meccanismo d'azione del Songar (Triazolam) e altri ipnoinduttori (non BDZ).

Gli effetti ipnoinduttori delle benzodiazepine sembrano dovuti alla protezione dagli stimoli provenienti dalla sfera emotiva, sensoriale, neurovegetativa e motoria che interferiscono con il meccanismo di addormentamento.

### **Punti di Forza del Songar® (Triazolam):**

I punti di forza principali di questo farmaco si possono analizzare sotto vari punti di vista. Uno dei di quelli fondamentali è quello che induce il sonno a bassi dosaggi [ Triazolam 0.125 -0.250 mg, invece Zolpidem 5-10mg, Zaleplon 5-10 mg, Zopiclone 7,5 mg] ed inoltre consente anche un gradevole mantenimento del sonno.

Altro aspetto da valutare è che al contrario delle non benzodiazepine ha un'elevata affinità per le tutte le isoforme del GABA che inducono il sonno ovvero le isoforma GABA α<sub>2</sub>, isoforma α<sub>3</sub> isoforma α<sub>5</sub> tutte responsabili dell'ipnoinduzione, con le quali agisce simultaneamente favorendo così un sonno ristoratore e privo di risvegli. Inoltre ha una bassa affinità per l'isoforma del GABA

α1 che induce sedazione, che è quindi quella responsabile dell'alterazione della coordinazione motoria e dell'equilibrio.

Pertanto, essendo un'ipnoinduttore a breve emivita che non altera le capacità di attenzione, la coordinazione motoria e l'equilibrio, garantisce un minor rischio di fratture ossee per cadute notturne rispetto agli ipnoinduttori non benzodiazepinici e alle benzodiazepine ad emivita lunga; questo perché il paziente che si sveglia durante la notte per andare in bagno o alzarsi è già lucido e non rischia di scivolare o andare a sbattere in porte, armadi o magari scivolare giù dal letto arrecandosi dei danni fisici come traumi muscolari o ossei (soprattutto in pazienti anziani, con elevati problemi di osteoporosi e fragilità ossee e midollari).

Andiamo quindi a riepilogare i punti di forza di questo farmaco che sono:

1. Ipnoinduzione rapida ;
2. Lucido risveglio;
3. Elevata maneggevolezza e buona compliance da parte del paziente.

Viene venduto in farmacia in due forme farmaceutiche differenti: si trova sia in gocce 0,375 mg/ml che garantiscono miglior assorbimento, maggior biodisponibilità e favorisce la ritualità del paziente, ed anche in capsule rigide divisibili da 0,25mg ciascuna.

Tipicamente andando a considerare i pazienti tra la popolazione sana, il dosaggio che viene utilizzato solitamente è: negli adulti 10-20 gocce quindi un valore di circa 0.125-0.250 mg , mentre negli anziani, il dosaggio è leggermente inferiore, solitamente 10 gocce pari a 0.125 mg.

Il dosaggio per quanto riguarda invece le capsule rigide da 0,25 mg ciascuna tipicamente è di ½ - 1 capsula divisibile negli adulti, pari a 0.125-0.250mg, mentre (come visto precedentemente) negli anziani è di ½ capsula divisibile corrispondente 0.125 mg di triazolam.

## **5.2. Farmacocinetica: Qual è il profilo farmacocinetico di Triazolam (Songar®)?**

Dopo somministrazione orale, il triazolam viene assorbito dal tratto gastrointestinale.

L'assorbimento varia in relazione ai ritmi circadiani (Smith et al., 1986). La presenza di cibo nello stomaco riduce la velocità di assorbimento del farmaco senza modificarne l'assorbimento totale. La sua biodisponibilità, ovvero la frazione di farmaco somministrato che raggiunge la circolazione sistemica senza subire alcuna modificazione chimica rispetto al totale somministrato, è del 44%.

Il picco plasmatico è di circa 4 ng/ml e viene ottenuto in 2 ore; in caso di pazienti anziani il picco plasmatico è di circa 8 ng/ml e viene ottenuto in 48 minuti (Greenblatt et al., 1983).

Invece il legame siero proteico è del 78%, secondo alcuni autori (Garzone, Kroboth, 1989) mentre è dell' 89%, secondo altri (Eberts et al., 1981).

Il triazolam sembra permeare la placenta e viene escreto nel latte materno (animali).

La sua metabolizzazione avviene principalmente a livello gastrointestinale secondo il processo di idrossilazione (mediata dall'isoenzima citocromiale CYP3A4) e coniugazione con acido glucuronico. I principali metaboliti che vengono prodotti durante il processo sono alfa-idrossi-triazolam (ancora attivo ma rapidamente inattivato mediante coniugazione) e 4-idrossitriazolam (Garzone, Kroboth, 1989). Inoltre il triazolam è debole inibitore del CYP2C8 e 2C9.

La sua emivita di eliminazione è 1,5-5,5 ore, oppure di circa 9 ore in caso di cirrosi epatica. (CL: 1,4 L/ora/kg; 0,9 L/ora/kg in caso di cirrosi epatica).

La clearance del triazolam diminuisce in caso di pazienti anziani (Garzone, Kroboth, 1989) e in caso di pazienti obesi (Arbenethy et al., 1984).

L'eliminazione del farmaco avviene con le urine principalmente sotto forma di metaboliti (alfa-idrossitriazolam -69%-, 4-idrossitriazolam-11%-).

### 5.3. Avvertenze sull'uso di Triazolam (Songar®):

- *Uso prolungato*: il trattamento con triazolam non dovrebbe essere protratto per più di 1 mese. La somministrazione del farmaco per tempi più lunghi può dare origine a fenomeni di dipendenza e assuefazione. Durante il trattamento effettuare periodici controlli della funzionalità epatica e della crasi ematica.

- *Dipendenza e sintomi astinenziali*: l'uso di triazolam, e in generale di tutte le benzodiazepine, può portare a dipendenza fisica e psichica da questi farmaci. Il rischio di sviluppare dipendenza è direttamente proporzionale alla dose e alla durata del trattamento, ed è maggiore nei pazienti con una storia di abuso di droghe o alcool. Nel paziente con dipendenza alle benzodiazepine, l'interruzione brusca del trattamento è accompagnata da sintomi di astinenza: cefalea, dolori muscolari, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione, irritabilità, derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o scosse epilettiche. Con le benzodiazepine a durata d'azione breve, come il triazolam, o intermedia, è possibile che sintomi di astinenza compaiano nell'intervallo fra una dose e quella successiva, in particolare in caso di terapie a dosaggio elevato. I sintomi astinenziali possono manifestarsi anche in caso di improvvisa sostituzione di una benzodiazepina a lunga durata d'azione con una a breve durata d'azione. Sospendere gradualmente la terapia dopo trattamenti prolungati (maggiori di due settimane) per evitare l'insorgenza di crisi di astinenza.

- *Pazienti anziani*: nei pazienti anziani (età > 65 anni) si osserva riduzione della clearance del triazolam, aumento della concentrazione di picco e aumento dell'AUC. Si raccomanda pertanto di iniziare il trattamento farmacologico con la dose efficace più bassa pari a 0,125 mg.

- *Pazienti epatopatici*: nei pazienti con grave insufficienza epatica, le benzodiazepine possono causare o aggravare l'encefalopatia.

- *Amnesia anterograda*: le benzodiazepine possono provocare disturbi della memoria e amnesia anterograda, che possono verificarsi anche a dosaggi terapeutici, il rischio tuttavia aumenta ai dosaggi più alti (dosi di triazolam uguali o superiori a 0,50 mg). Poiché l'amnesia compare con maggior frequenza diverse ore dopo la somministrazione del farmaco, per minimizzarne gli effetti, sarebbe opportuno garantire un periodo di sonno di 7-8 ore dopo l'assunzione del triazolam.

- *Insonnia rebound*: il triazolam ha breve durata d'azione e di conseguenza è indicato per indurre il sonno; in alcuni pazienti l'effetto ipnotico può non protrarsi per tutta la notte con comparsa di ansia e insonnia rebound.

- *Sonnambulismo*: l'impiego del triazolam per il trattamento dell'insonnia è stato associato a comportamenti correlati al sonno che si sono manifestati mentre il paziente dormiva (sonnambulismo); tali comportamenti comprendevano cucinare, parlare, passeggiare, mangiare, guidare. Al risveglio i pazienti non ricordavano l'accaduto. Nel caso si dovessero manifestare episodi di sonnambulismo durante il trattamento con triazolam, il farmaco deve essere sospeso.

- *Reazioni paradosse*: sono reazioni rare di agitazione che si possono verificare nelle fasi iniziali del trattamento benzodiazepinico, in particolare nei pazienti pediatrici e negli anziani. Il rischio di reazioni paradosse richiede cautela anche in caso di pazienti affetti da nevrosi depressive o psicosi. In caso di insorgenza di reazioni paradosse, il trattamento con triazolam deve essere interrotto.

- *Malattia psicotica*: le benzodiazepine non devono essere usate come trattamento di prima linea in caso di psicosi.

- *Depressione*: le benzodiazepine non sono raccomandate per il trattamento, in monoterapia, della depressione o dell'ansia associata a depressione. In questi pazienti possono precipitare l'ideazione di suicidio o il suicidio.

- *Sonnolenza*: cautela nello svolgimento di attività che richiedono stato di veglia e coordinazione costante perché il farmaco può indurre sonnolenza.
- *Capacità di Guidare*: la sedazione, l'amnesia, l'alterazione della concentrazione e della funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare e utilizzare macchinari. Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata.
- *Gravidanza*: il triazolam non deve essere somministrato nel primo trimestre di gravidanza; durante l'ultimo periodo di gravidanza, o durante il travaglio, a dosi elevate, può causare nel neonato ipotermia, ipotonia e moderata depressione respiratoria. Inoltre, i neonati di madri in terapia cronica con benzodiazepine durante le fasi avanzate della gravidanza, possono sviluppare alla nascita dipendenza fisica e presentare una maggior incidenza di sintomi di astinenza nel periodo postnatale. Durante la terapia con triazolam adottare valide misure di contraccezione.
- *Allattamento*: in vivo il triazolam è escreto nel latte materno. Poiché diverse benzodiazepine sono escrete nel latte materno nell'uomo, non dovrebbero essere somministrate alle madri che allattano; è quindi opportuno interrompere l'allattamento se il triazolam è assunto regolarmente.

#### Interazioni:

- *Alcool*: può aumentare gli effetti depressivi del triazolam sul sistema nervoso centrale. Durante il trattamento con la benzodiazepina, non assumere bevande alcoliche. Le benzodiazepine devono essere somministrate con attenzione nei pazienti con una storia di abuso di alcool o droga.
- *Sedativi*: i farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale con attività sedativa (agonisti oppioidi, fenotiazine, barbiturici, alcool, bloccanti H1, anestetici generali, inibitori delle MAO e antidepressivi tricyclici) possono aumentare la sedazione e la depressione respiratoria e cardiovascolare indotte dal triazolam.
- *Cimetidina, eritromicina*: in associazione a questi farmaci può essere necessario ridurre la dose del triazolam.
- *Depressione respiratoria*: le benzodiazepine possono dare depressione respiratoria, più frequente in caso di somministrazione parenterale (somministrazione rapida del farmaco) e/o in associazione con farmaci oppioidi.
- *Ritiri/sospensioni dal commercio*: il triazolam è stato ritirato dal commercio in Gran Bretagna nel 1991 per tossicità sul sistema nervoso centrale (reazioni psichiatriche).

## **5.4 Valutazione Polisonnografica dell'azione del Triazolam:**

Come già visto precedentemente quando parlavamo della macrostruttura del sonno, il sonno NREM si alterna periodicamente durante la notte con il sonno REM. Quest'ultimo, che fa la propria comparsa dopo 70-100 minuti dall'addormentamento, è caratterizzato da movimenti oculari rapidi coniugati, scomparsa del tono muscolare antigravitario e attività delle onde theta all'EEG. La comparsa di questi stadi neurofisiologici durante il sonno ne permette lo studio attraverso una serie di parametri polisonnografici:

- tempo totale di sonno (*Total Sleep Time* - TST): tempo trascorso dormendo;
- tempo a letto (*Time In Bed* - TIB): tempo di permanenza a letto;
- efficienza di sonno (*Sleep Efficiency* - SE): rapporto fra TST e TIB;
- latenza di sonno (*Sleep Latency* - SL): tempo necessario per addormentarsi;
- risvegli notturni (*Wake After Sleep Onset* - WASO): tempo che corrisponde al totale dei risvegli compresi fra l'addormentamento ed il risveglio definitivo;



- stadi del sonno NREM: S1, S2, S3, S4;
- sonno REM;
- latenza di sonno REM (*REM Latency* - REML): tempo di comparsa del primo episodio di sonno REM;
- tempo totale di veglia (*Total Wake Time* - TWT): il totale di veglia.

Risulta indispensabile, trattando l'elettroencefalografia, chiarire il significato dei termini sincronizzazione e desincronizzazione EEG. La sincronizzazione EEG, nel sonno, è rappresentata dall'attività lenta di ampio voltaggio che caratterizza il SWS. Al contrario, la desincronizzazione EEG consiste in attività EEG rapide (dai 4 cicli al secondo in poi) e di basso voltaggio. Il termine desincronizzazione, si applica anche al passaggio dal sonno profondo NREM al sonno REM.

Vediamo i vari casi analizzati su pazienti sani e su pazienti insonni:

### **Volontari sani:**

- Condizioni standard: negli adulti, il triazolam 0,50 mg riduce i WASO, SL, S1, il sonno REM ed incrementa il TST, S2 e la REM-L. Mamelak et al., tuttavia, segnalano una riduzione della REM-L. Triazolam, assunto prima di coricarsi per 3 giorni consecutivi, riduce la SL, il numero e la durata dei WASO e del SWS.

Una singola dose di triazolam 0,50 mg, proprio come altre BDZ quali il flurazepam e il flunitrazepam, appare in grado di stimolare la comparsa del primo episodio di sonno REM, di aumentare l'attività EEG che si esprime in banda sigma (*spindles*) e di ridurre l'attività delta per tutta la durata del sonno. La soppressione del sonno ad onde lente persiste anche nella notte che segue quella di assunzione del farmaco. Tuttavia, la progressiva riduzione del SWS nei primi tre cicli del sonno ed il pattern ultradiano della regolazione del sonno (che origina l'alternanza di sonno NREM e REM) sono conservati.

Dopo singola somministrazione, triazolam 0,25 mg e 0,50 mg aumentano il TST, S2 e riducono la SL ed i WASO. Entrambi i dosaggi appaiono in grado di esercitare un certo effetto farmacologico il mattino successivo. La sospensione di triazolam 0,50 mg causa, la notte successiva, una riduzione del SWS. Durante un protocollo di studio che prevedeva la somministrazione per 6 notti consecutive, triazolam 0,25 mg e 0,50 ha indotto un aumento del TST nell'ultima notte di trattamento. La dose maggiore, cioè triazolam 0,50 mg, non differisce da quella inferiore quanto ad efficacia, ma è in grado di causare insonnia *rebound*.

In volontari giovani, il triazolam 0,25 mg, anche se assunto per brevi periodi di tempo, è in grado di alterare la regolarità del profilo dell'attività delta. In particolare, si è osservata una maggiore durata dei primi due cicli del sonno, un aumento dell'attività delta nei primi due cicli e un più rapido decremento delle attività lente nell'ultimo ciclo.

- Insonnia situazionale: sono state valutate le alterazioni ipnologiche in un gruppo di soggetti giovani che dormivano su poltrone d'aereo in classe economica.

In tali condizioni non sono state osservate differenze tra placebo e triazolam 0,25 mg.

Una singola dose di triazolam (0,125 mg, 0,25 mg e 0,50 mg) è stata testata in soggetti invitati a dormire per 6 ore durante il giorno in condizioni non favorevoli (posizione seduta, buona illuminazione ambientale, stanza gremita di persone) dopo una privazione di sonno di 24 ore. Il farmaco ha indotto un aumento del SWS e una riduzione dei WASO.

Il rumore bianco intermittente (WN) o il metilfenidato (MPD) riducono la SE (solo con MPD), TST, sonno REM e aumentano i WASO. La simultanea somministrazione di triazolam 0,25 mg produce una pressoché totale risoluzione delle anomalie riscontrate indotte da WN e MPD, tranne che per quanto riguarda una riduzione del sonno REM.

In giovani adulti, sottoposti a due condizioni opposte di alterazione del pattern sonno-veglia quale l'anticipo di fase di 6 ore (A-shift) ed il ritardo di fase di 6 ore (D-shift), triazolam 0,25 mg aumenta il TST, SE e riduce i WASO. Lo SWS risulta aumentato nel D-shift e ridotto nel A-shift. In lavoratori turnisti, il triazolam 0,50 mg induce un aumento del TST, SE e S2 con una riduzione di S1 e WASO la mattina successiva a un turno notturno.

Sul sonno diurno, il triazolam 0,25 mg e 0,50 mg produce una riduzione nei WASO ed un aumento di SE. In aggiunta, la dose di 0,50 mg induce anche un aumento del TST, S2 e della REM-L. Il triazolam 0,25 mg, se somministrato a soggetti sani in condizioni basali o perturbate, riduce l'incremento del CAP *rate* indotto dal rumore.

### **Pazienti insonni:**

Triazolam 0,25 mg e 0,50 mg, somministrato nell'insonnia di addormentamento, induce una riduzione della SL e di SWS ed un aumento di S2 e SE. Negli insonni di giovane età, triazolam 0,50 mg, somministrato per 6 notti consecutive, induce un aumento del numero dei fusi del sonno ed una riduzione dell'attività delta. Entrambe le variabili considerate tornano ai valori di base durante la prima notte dopo la sospensione del trattamento.

In pazienti adulti affetti da insonnia cronica, triazolam 0,50 mg, somministrato per sette giorni consecutivi, induce un aumento del TST, SE, S2 ed una riduzione di SL, TWT, WASO, S1 e sonno REM. Il trattamento non causa riduzione della SL all'MSLT. Nei pazienti insonni, triazolam 0,50 mg appare più efficace della dose di 0,25 mg. I valori del TST, SE, TWT, WASO, sonno REM e SL ritornano del tutto sovrapponibili alla condizione pre-trattamento durante le prime 3 notti di sospensione della terapia con entrambi i dosaggi.

Nell'insonnia cronica, il triazolam 0,50 mg è stato somministrato per 4-5 settimane.

Sono stati osservati un incremento del TST, S2 e latenza REM nelle prime due notti di somministrazione e la comparsa di parziale tolleranza durante il trattamento di medio e lungo periodo. L'aumento delle *spindles* e la riduzione dell'attività delta si presentano specialmente nell'ultima parte del trattamento. Nonostante la breve emivita del farmaco, un completo ritorno ai valori pre-trattamento si osserva solamente dopo 10 giorni dall'interruzione del trattamento con comparsa di sintomi da sospensione.

Sia triazolam 0,125 mg che triazolam 0,25 mg, somministrati per 2 settimane in pazienti con insonnia cronica, aumentano il TST. Tale effetto, tuttavia, tende a ridursi con somministrazioni più prolungate. Il composto, inoltre, causa un decremento del sonno delta durante trattamento di medio periodo. Durante la sospensione, sono stati documentati segni di *rebound* che hanno riguardato SL, TST ed SE con entrambi i dosaggi.

Triazolam 0,25 mg, somministrato per un periodo di 28 giorni nell'insonnia cronica, migliora la SE ed il TST in seguito alle prime somministrazioni.

Tale efficacia appare ridursi dopo 4 settimane di terapia. Si è verificata insonnia *rebound* nella prima notte dopo la sospensione, mentre l'S2 si riduce durante la seconda notte in assenza di farmaco.

Carskadon et al. sostengono che il triazolam 0,25 mg, assunto per tre notti consecutive da pazienti anziani affetti da insonnia cronica, induce un aumento di TST ed S2 ed una riduzione del TWT, della latenza per raggiungere S2 e del numero di *arousal*. Il punteggio all'MSLT mostra una riduzione della sonnolenza. Secondo Mouret et al., tuttavia, la medesima dose somministrata per 15 giorni determina un miglioramento solamente della SL. Tale effetto positivo, tuttavia, appare ridursi nelle ultime tre notti di trattamento.

Non sono stati osservati segni di insonnia *rebound* alla sospensione.

## **Capitolo 6. TECNICHE DELL'INFORMAZIONE MEDICO SCIENTIFICA UTILIZZATE PER DESCRIVERE IL FARMACO:**

Nell'ambito dell'attività di informazione medico scientifica, appaiono di fondamentale importanza per le aziende farmaceutiche 2 aspetti:

1. l'Informatore scientifico del farmaco (ISF), che deve gestire efficacemente la comunicazione;
2. l'informazione scientifica, perché presuppone la messa a punto di strumenti di supporto alle vendite, all'azione di informazione medico scientifica svolta dall'uomo.

Questa, ha lo scopo di informare il potenziale utilizzatore, dei benefici legati a quel determinato farmaco proposto dall'azienda, ma soprattutto fornire un supporto al medico nella prescrizione dello stesso, evidenziandone i vantaggi (e gli eventuali svantaggi/controindicazioni) e i punti di forza/benefici che lo caratterizzano. Normalmente i canali che si utilizzano maggiormente a questo scopo sono:

- Pubblicità su riviste al pubblico (per i farmaci di categoria OTC);
- Pubblicità televisiva / radiofonica (per farmaci OTC – Soggetta ad autorizzazione ministeriale);
- Riviste specializzate (con autorizzazione del Ministero della Salute);
- Depliant (approvati con autorizzazione Ministero della Salute);
- Lavori clinici e pubblicazioni scientifiche;
- Scheda tecnica e altro.

Nel caso del Songar® (Triazolam) abbiamo a che fare con farmaco etico, ovvero un medicinale che può essere acquistato (o venduto) solo in presenza di una ricetta medica. Non a caso, sulle confezioni di questi farmaci è stampata obbligatoriamente una scritta del tipo "Da vendersi solo dietro presentazione di ricetta medica", in quanto destinati ad un'azione terapeutica per situazioni patologiche di tipo non lieve e che, per la relativa pericolosità della propria composizione, devono essere assunti sotto assoluto controllo medico.

Tali prodotti devono essere consegnati al cliente da un professionista sanitario (farmacista) il quale ha il compito di controllare la regolarità formale e sostanziale della ricetta medica. Per questo motivo Songar è un farmaco vendibile con Ricetta Ripetibile (RR), quella bianca, e facendo parte dei farmaci di fascia C, l'onere economico è totalmente a carico dell'acquirente.

Inoltre, essendo appunto un farmaco Etico, è necessario che il depliant sia preventivamente approvato con autorizzazione da parte del Ministero della Salute e successivamente depositato all'Aifa (agenzia italiana del farmaco).

### **6.1 Il depliant:**

Per la corretta compilazione e progettazione di un depliant farmaceutico, un'azienda, quali decisioni deve adottare? Sono vari gli aspetti che deve prendere sicuramente in esame.

Il primo è indubbiamente la definizione del budget economico che si vuole destinare al progetto, che verrà seguito dalla definizione e costruzione del messaggio tecnico-scientifico che l'azienda vorrà trasmettere al medico e ai pazienti.

Ovviamente la scelta del mezzo che si utilizza per promuovere il proprio farmaco riveste un ruolo di indubbia rilevanza sugli acquirenti e sui medici e quindi, inizialmente, viene effettuata una oculata scelta di tipo qualitativa/quantitativa proprio sull'utilizzo del mezzo tecnico del quale far uso. Altri fattori essenziali e indispensabili, per la buona riuscita della progettazione delle strategie di marketing, riguardano la pianificazione temporale, il controllo dell'efficacia comunicazionale e l'eventuale correzione del messaggio.

Vediamo quali sono gli aspetti generali da tenere in considerazione per lo sviluppo dei contenuti tecnico-scientifici nella creazione di un depliant, che sia efficace e di forte impatto sul medico:

- “**Headline**”: una “frase di testa”, cioè una frase che sintetizza il messaggio in modo incisivo e memorizzabile;
- **Testo**: che rappresenta il corpo centrale del depliant ovvero la parte più discorsiva, in cui vi è lo sviluppo delle argomentazioni;
- **Visualizzazione**: rappresenta la parte grafica del depliant, composta da foto, disegni, grafici, lavori clinici ecc. Quest’aspetto riveste un ruolo di fondamentale importanza poiché costituisce l’imprinting visivo nell’interlocutore predisponendolo ad un miglior “ascolto attivo” e interessandolo all’illustrazione tecnico-scientifica del farmaco. Ed è proprio attraverso il supporto della parte grafica del depliant, che l’Informatore andrà a trasmettere l’immagine del logo e del marchio del farmaco e dell’azienda.

Il marchio/logo del farmaco è fondamentale, quindi ben studiato e progettato dalla azienda poiché come fine principale, avrà quello di entrare nell’“occhio” e nella memoria del medico, affinché possa essere associato immediatamente al prodotto farmaceutico che l’informatore scientifico sta presentandogli e alla patologia in esame.

- “**Base line**” : Una frase o poche parole, solitamente a fondo pagina, che accompagnano il marchio del farmaco per diffondere la “mission” (ovvero la missione che l’azienda intende intraprendere per promuovere il suo prodotto).

### **6.1.2. Struttura del Depliant:**

All’interno del depliant si sviluppano i concetti generali di marketing del Positioning, e del Profilo di Prodotto.

- Il positioning o posizionamento è il modo in cui un prodotto trova collocazione nella mente del potenziale consumatore. È un vantaggio rilevante per il consumatore target e permette la differenziazione dai vantaggi offerti da questo, rispetto ad altri prodotti o servizi della stessa categoria. In base alla posizione mentale che si vuole andare a occupare, si definirà il prodotto e le altre variabili del marketing mix (combinazione di variabili controllabili di marketing che le imprese impiegano per raggiungere i propri obiettivi) . Il posizionamento guida tutto il processo di marketing, inclusa la strategia.

- Il profilo di prodotto è l’insieme dei punti forti e dei punti deboli che contraddistinguono il prodotto soprattutto in relazione ad un determinato segmento di mercato ed ai relativi concorrenti. Solitamente si tende a distinguere il profilo di prodotto di un farmaco in: profilo scientifico e profilo di marketing.

1. Il *Profilo scientifico* di un farmaco è l’insieme delle caratteristiche tecniche del prodotto individuabili in funzione di una determinata patologia. Nel profilo scientifico vengono generalmente evidenziati : il meccanismo d’azione della molecola, eventuali vantaggi terapeutici in relazione alle terapie tradizionali, posologia e durata della terapia ed eventuali effetti indesiderati.

2. Il *profilo di marketing* di un farmaco è l’insieme dei punti forti e dei punti deboli che l’azienda individua in un’ottica di soddisfacimento dei bisogni del cliente (paziente), nel rispetto degli “items” o temi, scaturiti dal profilo scientifico. Nel profilo di marketing possono essere identificati vantaggi / svantaggi relativamente a: Prezzo totale confezione; Costo terapia; Forme farmaceutiche Concorrenti; Target; Vantaggi terapeutici.

Analizzando la struttura dei Depliant e nello specifico quello di Songar®, vediamo che sono strutturati secondo uno schema abbastanza standard così costituito:

- 1^ Pagina o copertina:

La prima pagina rappresenta la copertina del depliant. Questa analizza una patologia e esprime una innovazione; non riporta mai o solamente in modo marginale o di piccole dimensioni, il nome del farmaco che deve essere poi illustrato successivamente ai medici, cercando appunto di interessare l'interlocutore alla patologia in esame.

Lo scopo della prima pagina deve essere quello di colpire e incuriosire. Fondamentale risulta essere quindi l'impatto visivo, che deve colpire con un'immagine particolare, per un colore o comunque per l'utilizzo di una tecnica speciale che desti curiosità e voglia di approfondire l'argomento.



Nello specifico, la prima pagina del depliant di Songar®, mostra un cielo notturno limpido, sereno, azzurro-blu e completamente stellato, che trasporta immediatamente la mente dell'interlocutore in una percezione di serenità, splendore e rilassatezza paragonabile ad una serena notte di estate nel quale ammiriamo il cielo costellato, brillante azzurro e infinito.

Una scelta mirata, nel quale si va metaforicamente a correlare la notte "perfetta e serena" con il sonno, che potrebbe e dovrebbe, essere o divenire un sonno rilassante, sereno e ristoratore, soprattutto in chi appunto, è afflitto da disturbi del sonno.

Generalmente il blu è tecnicamente usato nelle scelte di marketing farmaceutico per pubblicizzare la maggiore parte dei farmaci con azione rilassante e ansiolitica.

Lo sfondo della copertina è completato dall'immagine principale che spicca al centro della pagina nel quale è evidente un'altra fondamentale strategia di marketing per colpire visivamente. Non vi è infatti l'utilizzo comune di un'immagine ferma e statica, ma viene immediatamente catturato l'interesse nell'interlocutore tramite l'applicazione di un sistema di immagine lenticolare a 3D.

Parliamo di una tecnologia in cui un materiale lenticolare è usato per ottenere immagini che danno l'illusione della profondità, o che cambiano quando l'immagine viene vista da diversi angoli di vista. Quest'immagine in movimento descrive istantaneamente il meccanismo d'azione del farmaco (ovvero l'azione specifica del farmaco sulle isoforme specifiche dell'ipnoinduzione del GABA aprendo i canali al Cl<sup>-</sup>) ed ecco che semplicemente muovendo o ruotando il depliant viene mostrato progressivamente il percorso d'azione dei mediatori e dei recettori delle varie isoforme del GABA che vanno a generare l'effetto farmacologico del Songar.

Questo necessità di muovere il depliant e l'incuriosirsi alla modalità di funzionamento dell'immagine lenticolare in 3D instaura nell'interlocutore una situazione di coinvolgimento emotivo, predisponendolo all'ascolto attivo e interessato di tutte le caratteristiche del farmaco.

Da segnalare inoltre, la scelta del carattere del testo e della precisa marcatura in grassetto di alcune determinanti parole chiave, che svolgono un ruolo predominante nell'orientare l'attenzione dell'interlocutore. Ecco che l'azienda decide a priori dove vuole fare soffermare l'occhio del lettore e queste "Key Word" rappresentano proprio i vari punti di forza del prodotto, da evidenziare nel Depliant.

Quindi lo sguardo del lettore si concentra automaticamente sulle parole più marcate, che nella prima pagina/copertina sono : "sonno ristoratore" e "Agire simultaneamente sulle isoforma specifiche" del recettore GABA. Vengono sottolineate proprio queste parole per suscitare nel medico rapidamente due sensazioni: innanzitutto che il farmaco favorisca una migliore qualità del sonno, ma anche che questo si differenzi per meccanismo di azione dagli altri tipi di medicinali per uso Ipnotico.

Ecco che questo ricopre un aspetto di particolare rilievo, poiché incidere già inizialmente sul punto di forza del farmaco, inquadrandolo come differente e specifico rispetto ad altri della stessa categoria patologica, pone da subito il medico in una condizione di curiosità attiva nel voler comprendere e approfondire le tematiche e le caratteristiche del farmaco. La predisposizione nell'interlocutore di una condizione di ascolto attivo, gli permette di seguire dettagliatamente tutta la presentazione del medicinale con le innovazioni e peculiarità tecnico-scientifiche.

A questo punto starà alla bravura e competenza dell'informatore scientifico, attraverso il supporto del depliant, accattivarsi l'attenzione e la fiducia del medico.

- 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> pagina:

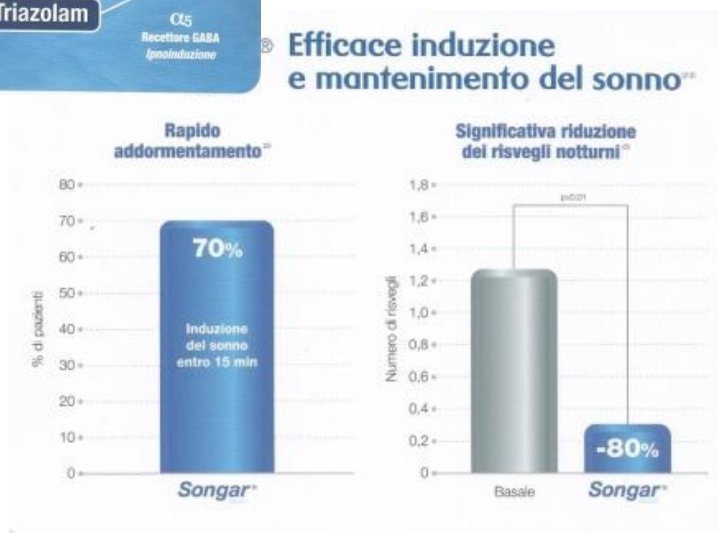
Generalmente nei depliant queste due pagine, trattano la fisiopatologia ed il meccanismo di azione del farmaco, con illustrazioni ben chiare e schematiche, utilizzando colori netti e facilmente distinguibili o con disegni che permettono rapidamente in chi ascolta, di comprendere/memorizzare il messaggio relativo allo sviluppo dell'azione farmacologica del medicinale e sui bersagli sui quali lo stesso va ad agire selettivamente.

L' utilizzo di specifici colori è determinante nel destare molteplici sensazioni nell' interlocutore andando ad arricchire con maggiore chiarezza le illustrazioni. In linea di massima, la presentazione di un farmaco ansiolitico utilizzerà l'azzurro, il verde per farmaci che inducono la calma oppure il rosso per farmaci che servono per dare forza e aumentare le prestazioni.



Pag.2 – Meccanismo di azione

Pag.3 - Grafico: Percentuale di pazienti in relazione al tempo di induzione del sonno



Analizzando il depliant di Songar®, individuiamo anche qui che lo sfondo gioca un ruolo importantissimo. Ecco che prevarrà ancora come colore di fondo il celeste/azzurro del cielo, arricchito dall'immagine della luna, la scia di un aereo e tutto un insieme di elementi che conduce la mente dell'osservatore a quella che può sembrare una notte serena e ristoratrice. Nella parte alta della pagina è ben evidente l'immagine di una bella donna che riposa pacificamente in una camera completamente bianca, uno scenario che genera una percezione di tranquillità e massimo relax; praticamente quello che desidererebbe ottenere colui/ei che è afflitto da disturbi del sonno. Nella 2<sup>a</sup> pagina oltre al meccanismo d'azione Specifico del Songar® vi è il confronto del meccanismo azione sulle varie isoforme specifiche del GABA, tra il Triazolam (Songar) e gli altri farmaci ipnotici (Non benzodiazepinici). Vengono presi in esame tre farmaci con azione ipnotica non benzodiazepinica, Zolpidem, Zaleplon e Zopiclone, e sfruttando questo confronto di specificità d'azione viene posto in evidenza un'altro punto di forza del Songar®, riguardante la molteplicità di azione sulle varie isoforme specifiche del recettore GABA. Soprattutto viene sottolineata l'esclusiva capacità di Songar di agire selettivamente sulle isoforme specifiche dell'ipnoinduzione ( $\alpha_2$ , ipnoinduzione;  $\alpha_3$  ipnoinduzione;  $\alpha_5$  ipnoinduzione) e non su quelle relative alla sedazione ( $\alpha_1$ , sedazione).

La 3<sup>a</sup> pagina mostra il grafico relativo a vantaggi e benefici del farmaco in un'altra delle sue peculiarità d'azione, cioè quella di indurre il sonno in tempi molto rapidi (15 minuti) e riuscire a farlo in un consistente numero di pazienti, pari al 70%. L'altro grafico dimostra un ulteriore punto forte del farmaco, relativo al mantenimento del sonno per tempi lunghi e sulla riduzione significativa del numero di risvegli notturni, che può estendersi fino all'80% in meno rispetto alla situazione basale (condizione standard senza utilizzo quindi di Songar®).



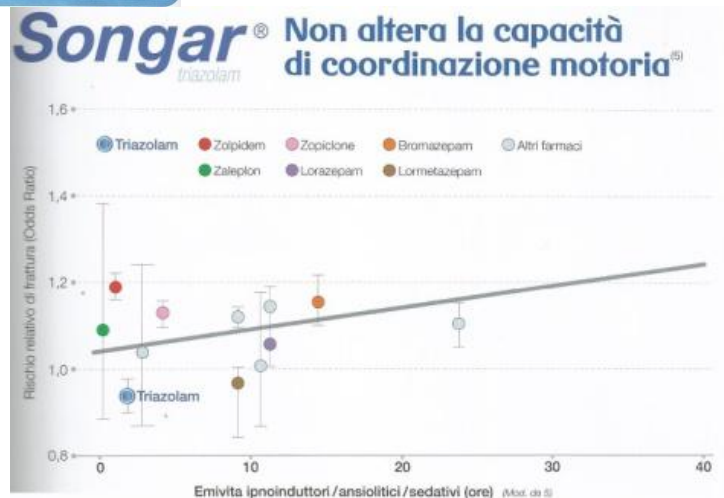
- 4^a e 5^a pagina:

Vengono espressi i risultati clinici del farmaco generalmente confrontato con gli appartenenti alla medesima categoria.



Pag. 4 Meccanismo d'azione e vari dosaggi degli ipnoinduttori

Pag.5 - Grafico: rischio relativo di frattura ossea / Emivita ipnoinduttori (ore)



Nello specifico, nel depliant del Songar®, il farmaco viene confrontato con gli altri ipnoinduttori non benzodiazepinici (Zolpidem, Zopiclone, Zaleplon), con il quale sarà differente in termini di meccanismo d'azione, come detto precedentemente, ma anche per quel che riguarda il dosaggio. Ecco che qui viene dimostrato graficamente, il terzo elemento chiave del Songar®, relativo appunto al dosaggio di assunzione per ottenere l'effetto ipnoinducendo desiderato. Vediamo pertanto dall'illustrazione grafica che risulta essere decisamente minore rispetto agli altri farmaci ipnotici e sedativi, per indurre lo stesso beneficio del sonno. Come ben noto un dosaggio minore di farmaco garantisce enormi benefici alla salute, ma soprattutto un minore rischio di incorrere in effetti collaterali e problemi relativi alla tossicità e sicurezza del farmaco.

Analizzando i dati riportati sul depliant è evidente il farmaco induce il sonno a bassi dosaggi [ Triazolam 0.125 - 0.250 mg, invece Zolpidem 5-10mg, Zaleplon 5-10 mg, Zopiclone 7,5 mg] e al contrario delle non benzodiazepine ha un'elevata affinità per le isoforme del GABA che inducono il sonno, (α<sub>2</sub>, ipnoinduzione; α<sub>3</sub> ipnoinduzione; α<sub>5</sub> ipnoinduzione) e una bassa affinità per quella che induce sedazione (α<sub>1</sub>, sedazione) responsabile dell'alterazione della coordinazione motoria e dell'equilibrio, come visto in precedenza.



Significativa è anche la “headline” posizionata naturalmente in “testa” e a cavallo tra queste due pagine, che sottolinea nuovamente con “potenza”(carattere ben marcato, riportato in grassetto, per calcare ulteriormente il concetto), che si tratta di un ipnoinduttore a breve emivita, che garantisce lo specifico beneficio di non alterare la capacità di attenzione, la coordinazione e l’equilibrio.

La 5<sup>a</sup> pagina oltre a mostrare sullo sfondo un sole e una giornata splendente, è supportata a centro pagina da un grafico che studia analiticamente la capacità del Songar di non alterare la capacità di coordinazione motoria rispetto agli altri farmaci ipnotico/sedativi. Quest’analisi grafica, deriva da uno studio clinico, nel quale vengono messi in relazione i vari ipnoinduttori e la loro emivita (in ore) rispetto al rischio relativo di rottura ossea, che possono generarsi nel corso della notte a seguito di pazienti (giovani e meno giovani) che possono alzarsi dal letto. Ecco che questa potrebbe sembrare una valutazione assurda, ma dimostra che a differenza di altri ipnotici, Songar non altera la capacità motoria e quindi il paziente che durante la notte si alza dal letto è subito vigile e non rischia di cadere a terra o sbattere contro gli arredi della camera da letto. Dall’extrapolazione dei dati è quindi dimostrato che il Songar® risulta migliore rispetto a tutti gli altri, avendo una bassa emivita e riducendo al massimo il rischio di fratture ossee.

La Baseline a fondo pagina riporta in formato testuale un riassunto analitico del grafico, per rafforzare ancor più quello visto in precedenza. Con una semplice frase enuncia “Songar, minor rischio di fratture per cadute notturne rispetto agli ipnoinduttori non benzodiazepinici e alle benzodiazepine ad emivita lunga”.

- 6/7<sup>a</sup> pagina:

Vengono abitualmente descritte: la posologia, i metodi di somministrazione e le controindicazioni del farmaco. Alcune volte come nel nostro caso, ritroviamo la scheda tecnica completa del farmaco che raccoglie tutte le informazioni sul farmaco, chiamata R.C.P che ogni informatore deve sapere “a mente”.

Nel depliant di Songar®, viene riportata la scheda tecnica completa che raccoglie tutte le informazioni relative al farmaco e corrisponde al foglietto illustrativo che troviamo all’interno della confezione, comunemente chiamato anche “bugiardino”. Questa indica rigorosamente tutto quello che c’è da sapere sul farmaco riguardo all’utilizzo, alle informazioni cliniche (indicazioni terapeutiche, posologia e metodo di somministrazione, controindicazioni, avvertenze speciali e precauzioni di impiego, interazioni con altri medicinali, Gravidanza e allattamento, effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull’uso di macchinari, effetti indesiderati, sovradosaggio), alle proprietà farmacologiche (proprietà farmacocinetiche, proprietà farmacodinamiche, dati preclinici di sicurezza), alle informazioni farmaceutiche, ai dati riguardanti l’immissione in commercio e le varie autorizzazioni.

Particolare attenzione, tramite l’uso di un colore del testo differente, viene posta sul paragrafo relativo agli eventi complessi correlati ai disturbi del sonno, come: la sonnolenza durante la guida, l’assunzione di alcool in concomitanza del farmaco, che può causare depressione del sistema Nervoso Centrale, l’assunzione del farmaco in quantità superiori ai dosaggi della massima dose raccomandata. Si tratta perciò di tutti i parametri che rappresentano principalmente i rischi connessi all’assunzione del Songar®.

- 8/10^ pagina:

Contengono il riassunto dei punti di forza importanti del farmaco e dei suoi risultati ottenuti dagli studi clinici. A volte ritroviamo la scheda tecnica completa del farmaco (se non già presente nelle pagine precedenti come nel nostro caso). Il riassunto racchiude in se tutti i messaggi che la strategia di marketing vuole trasmettere al medico.



Pag. 8 confezioni delle due Forme Farmaceutiche

Nel Depliant che stiamo esaminando, sono elencati i punti forti del farmaco trattati nelle pagine precedenti, elencati in maniera chiara, grande e facilmente memorizzabile:

Ipnoiduzione rapida, Lucido risveglio, Elevata maneggevolezza e compliance.

Sono rappresentate anche le immagini delle confezioni del farmaco, sia della Forma Farmaceutica (FF) in gocce (con scritto il dosaggio terapeutico per adulti e anziani), che di quella in compresse divisibili (con scritto il suo dosaggio da usare in adulti e anziani). A margine dell'immagine della scatola della FF in gocce, il marketing installa due "marcatori di attenzione" a forma di goccia, suggerendo che quella FF ha un miglior assorbimento, una maggiore biodisponibilità e favorisce la ritualità attiva del paziente.

Questo è vero, ma come osservato in vari studi l'assunzione di BDZ nella formulazione in gocce causa, e non raramente, storie di abuso del farmaco poiché risulta frequentemente che il paziente aumenti il dosaggio facilmente, autonomamente e senza il parere medico, semplicemente aumentando il numero di gocce da assumere, quando vede assuefarsi gli effetti del farmaco, incappando però molto spesso in effetti indesiderati, anche gravi. Ecco che questi sono quelli tipici delle benzodiazepine, come la tachifilassi, la dipendenza e tutti quelli che già descritti precedentemente (riduzione dell'attenzione, cefalea e sensazione di rallentamento dei movimenti al risveglio, Amnesia e indebolimento della memoria).

In quest'ultima pagina vengono anche mostrate le immagini delle confezioni del farmaco; questo fondamentale accorgimento di marketing condiziona la memoria visiva e intuitiva dell'interlocutore o comunque di chi legge, permettendogli di ricordare rapidamente il colore, la forma e lo stile della confezione, anche grazie ad una semplice associazione di tipo personale.

Viene favorita così la reminiscenza o flashback mnemonico, che potrebbe tornare utile al medico nel momento in cui abbia a che fare con un paziente afflitto da insonnia o patologie del sonno e possa ricondurlo mentalmente e rapidamente alla prescrizione di tale farmaco. Appare dunque indispensabile come scelta di marketing da parte dell'informatore e dell'Azienda, l'uso della

memoria visiva per far colpo sul medico, ed è per questo che rafforzare ancor più la chiacchierata e la spiegazione del farmaco attraverso il depliant, che solitamente vengono consegnati gadget di vario genere, come panne, righelli, gomme, block notes ecc.

Lo scopo di tutto ciò è che proprio l'avere del materiale di uso quotidiano sulla propria scrivania o penne per scrivere che riportino il nome del farmaco, posso facilitare o condizionare la scelta della prescrizione di quello specifico farmaco da parte del medico, qual'ora esso debba stabilire di prescrivere un farmaco ipnotico rispetto ad altri simili o concorrenti.

Importante sottolineare che nell'ultima pagina manca il bollino dei farmaci prescrivibili a carico del nostro SSN; infatti tutte le benzodiazepine e gli ipnotici non sono concessi dal nostro Sistema Sanitario facendo parte della categoria dei farmaci etici di classe C. Per questa categoria di farmaci quindi l'onere economico è completamente a carico del paziente. Il dottore potrà solamente prescrivere su ricetta bianca ripetibile (RR), quando sia nota una situazione patologia non lieve.

Inoltre nella parte terminale della pagina troviamo le referenze bibliografie del depliant, che riportano tutta la letteratura scientifica dal quale sono state tratte le informazioni contenute nel depliant e nelle immagini utilizzate. Riporta altresì, le referenze riguardanti il lavoro clinico svolto, in versione cartacea, e le sperimentazioni praticate sul farmaco in questione. Ecco che queste sono essenziali nel verificare o confutare un'affermazione derivante da studi clinici operati sul farmaco.

Ogni lavoro clinico contiene un Abstract ovvero un riassunto iniziale riguardante il quadro patologico sulla base del quale io voglio dimostrare qualcosa, ed è diviso in: Background, Metodi di confronto, Risultati, Conclusioni. Uno Lavoro clinico ovviamente ottiene maggior impatto (impact factor) se la sua sperimentazione viene pubblicata su una rivista di successo.

## **Capitolo 7. CONCLUSIONI:**

L'insonnia, come visto, è una condizione molto diffusa e l'incapacità di preservare il sonno notturno è stata associata ad eccessiva sonnolenza diurna, che genera conseguenze negative in termini psicosociali e di qualità della vita riportate dai pazienti. Inoltre, all'insonnia non trattata sono associate significative conseguenze economiche e mediche. Migliorare i disturbi relativi all'addormentamento ed al mantenimento del sonno senza effetti negativi sulle funzioni diurne del paziente rappresenta un importante obiettivo terapeutico del trattamento dell'insonnia. Il trattamento dei disturbi del sonno prevede approcci tanto non farmacologici quanto farmacologici. Le strategie non farmacologiche per il trattamento dell'insonnia possono dare dei miglioramenti, ma la risposta al trattamento può variare e le strategie in questione restano sottoutilizzate. Le BZ sono state ampiamente studiate ed impiegate comunemente nel trattamento farmacologico dell'insonnia, pur presentando dei limiti significativi. Gli ipnotici non-benzodiazepinici offrono un'efficacia ipnotica simile a quella delle BZ ma possono offrire un minor rischio di tolleranza a lungo termine e di effetto hangover il giorno successivo. Pertanto alla terapia farmacologica si dovrebbe ricorrere con adeguata attenzione, alle minime dosi efficaci e per la durata minima richiesta.

Nell'ambito dell'attività di informazione scientifica, uno degli aspetti fondamentali che un informatore scientifico deve analizzare è la creazione di un rapporto d'interazione attiva e positiva con il medico con il quale deve approcciarsi, instaurando con esso un legame di sincero interesse e fiducia reciproca che permetta ad entrambi di confrontarsi in modo professionale ma anche amichevole e perché no, in alcune circostanze, anche più informale.

La bravura di un ISF sta proprio nel comprendere in maniera attenta e mirata le esigenze e la mentalità del medico che ha di fronte a sé, per intraprendere la miglior strategia comunicativa da adottare. Altro punto fermo e imprescindibile presuppone che l'ISF sappia mostrarsi al medico estremamente pronto e preparato sulla conoscenza tecnica e scientifica dei prodotti che segue e della patologie a essi relative.

Per capire le necessità di un medico, un informatore deve analizzare diversi aspetti legati a:

- tipo di pazienti che il medico va a trattare;
- quanti pazienti il medico ha nel proprio "portfolio clienti";
- l'età media dei pazienti del medico, o meglio la percentuale di pazienti giovani, meno giovani e anziani trattati;
- se è un medico innovatore, ovvero se è predisposto e propenso a segnare nuove tipologie di farmaci, o tradizionalista, che non prende molto in considerazione i nuovi farmaci.
- in che tipo di zona lavora, e la popolazione presente in quell'area.
- il livello di prescrizione all'interno della classe terapeutica (quanto usa la classe di farmaci in questione).
- se è influenzato dalla prescrizione dello specialista, dal costo dei farmaci o dalle note A.I.F.A

Un buon informatore sfrutta differenti strategie per ottenere l'insieme di tutte queste informazioni. Queste possono essere ottenute direttamente, attraverso domande mirate al medico come in una sorta di intervista oppure analizzando i dati di vendita o le liste di controllo del farmaco nella farmacie della zona.

Ecco che per interagire attivamente col medico e informarlo efficacemente sul proprio farmaco l'informatore deve sviluppare delle mirate strategie comunicative.

Infatti, se la qualità del prodotto è senza dubbio una caratteristica essenziale per rendere il cliente o il medico interessato, da sola, non è sufficiente. Per questo, sia le aziende che gli informatori,

dovranno prima imparare a conoscere e comprendere, e poi a controllare, le necessità dei clienti (medici).

È proprio illustrando e informando miratamente i medici, in base alle loro necessità, che essi potranno essere messi nelle condizioni di valutare la relazione tra caratteristiche e vantaggi del farmaco, rispetto alle proprie esigenze.

È naturale concludere quindi, che se quanto detto non avviene, la soddisfazione del cliente (medico) per il prodotto (farmaco) è solo temporanea, e quindi l'azienda, tramite anche le referenze degli informatori, deve fare molta attenzione a creare le giuste aspettative e modificare eventualmente le strategie commerciali e di marketing.

In poche parole, il primo passo per raggiungere l'obiettivo di soddisfare il cliente (medico) e conseguentemente favorirne da parte sua la prescrizione (del prodotto per il quale lavora l'ISF), è quello di comunicare adeguatamente con lui e creare attraverso un dialogo diretto e ben studiato un efficace rapporto prodotto/esigenze e portare così a termine la "mission" imposta dall'azienda.

La mission del Songar è appunto quella di proporre un farmaco molto maneggevole e di semplice utilizzo, viste le varie formulazioni in compresse e in gocce, ma soprattutto quella di offrire una benzodiazepina a emivita ultrabreve e che quindi induca una ipnoinduzione rapida e porti ad un risveglio lucido e senza complicanze, permettendo così al sonno di essere ristoratore e andare a risolvere il problema di chi è afflitto da insonnia primaria. Tutto questo senza andare a inficiare sulla capacità di attenzione durante il giorno, sulla coordinazione motoria e sull'equilibrio, generando così un sensibile miglioramento dello stile di vita del paziente.

## **BIBLIOGRAFIA:**

1. Frey WC, Pilcher J: Obstructive sleep-related breathing disorders in patients evaluated for bariatric surgery. *Obes Surg* 2003; 13:676–83).
2. Chung F, Ward B, Ho J, Yuan H, Kayumov L, Shapiro C: Preoperative identification of sleep apnea risk in elective surgical patients, using the Berlin questionnaire. *J Clin Anesth* 2007; 19:130–4
3. Young T, Evans L, Finn L, Palta M: Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997; 20:705–6
4. Nikolaus C. Netzer, MD; Riccardo A. Stoohs, MD; Cordula M. Netzer; Kathryn Clark; and Kingman P. Strohl: Using the Berlin Questionnaire To Identify Patients at Risk for the Sleep Apnea Syndrome. *Ann Intern Med.* 1999;131:485-491.
5. Block V, Hennevin E, Leconte P., In *Sleep, dreams and memory*, NY Spectrum 1981. pp 1-18
6. Drucker-Colin R., *The function of sleep*, Academic Press NY 1979
7. Jouvet M., *Handbook of Psychobiology*, Academic press, NY 1975
8. Bruni O., *Principi di medicina del sonno in età evolutiva*, Mediserve 2000
9. Dement W., *Il sonno e i suoi segreti*, Baldini Castoldi Dalai, Milano 2004
10. Charles M. Morin, Colin A. Espie, *Insomnia - Guida alla valutazione e all'intervento psicologico*, McGraw-Hill, Milano, 2004
11. GianPaolo Perna, Courtney I Jarvis, Anna K. Morin, Ann M. Lynch; *Approccio farmacologico al trattamento dell'insonnia cronica - Obiettivo farmacista* (ed. medical educational italia) – anno 6, numero 3, Maggio/Giugno 2009
12. Walsh JK. Clinical and socioeconomic correlates of insomnia. *J Clin Psychiatry.*2004;65(suppl 18)13-19.
13. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV -TR)*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc; 2000.
14. Sateia MJ, Pigeon WR. Identification and management of insomnia. *Med Clin North Am.* 2004;88:567-596.
15. Silber MH. Clinical practice. Chronic insomnia. *N Engl J Med.* 2005;353:803-810.
16. Pagel JF. Medications and their effects on sleep. *Prim Care.* 2005;32:491-509.
17. Mendelson WB, Roth T, Cassella J, et al. The treatment of chronic insomnia: drug indications, chronic use and liability. Summary of a 2001 New Clinical Drug Evaluation Unit meeting symposium. *Sleep Med Rev.* 2004;8:7-17.
18. Ropper AH, Brown RH. Sleep and its abnormalities. In: Ropper AH, Brown RH, eds. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. 8th ed. New York, NY: McGraw Hill Co, Inc; 2005:333-351.
19. Morin CM, Hauri PJ, Espie CA, et al. Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia: an American Academy of Sleep Medicine Review. *Sleep.* 1999;22:1134-1156.

20. Morin CM. Cognitive-behavioral approaches to the treatment of insomnia. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(suppl 16):33-40.
21. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, et al. Meta-analysis of benzodiazepine in the treatment of insomnia. *CMAJ*. 2000;162:225-233.
22. Charney DS, Mihic SJ, Harris RA. Chapter 16: Hypnotics and sedatives. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics*. 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2006.
23. McEvoy GK, Snow EK, Kester L, eds. *AHFS Drug Information 2006*. Bethesda, MD: American Society of Health System Pharmacists; 2006.
24. Terzano MG, Rossi M, Palomba V, et al. New drugs for insomnia: comparative tolerability of zopiclone, zolpidem, and zaleplon. *Drug Saf*. 2003;26:261-282.
25. Walsh JK. Pharmacologic management of insomnia. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(suppl 16):41-45.
26. Ambien (zolpidem tartrate) package insert. New York, NY: Sanofi-Synthelabo, Inc; March 2004.
27. Scharf MB, Roth T, Vogel GW, Walsh K. A multicenter, placebo-controlled study evaluating zolpidem in the treatment of chronic insomnia. *J Clin Psychiatry*. 1994;55:192-199.
28. Monti JM, Monti D, Estevez F, et al. Sleep in patients with chronic primary insomnia during long-term zolpidem administration after its withdrawal. *Int Clin Psychopharmacol*. 1996;11:225-263.
29. Ware JC, Walsh JK, Scharf MB, et al. Minimal rebound insomnia after treatment with 10-mg zolpidem. *Clin Neuropharmacol*. 1997;20:116-125.
30. Hajak G, Cluydts R, Declerck A, et al. Continuous versus non-nightly use of zolpidem in chronic insomnia: results of a large-scale, double-blind, randomized, outpatient study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17:9-17.
31. Allain H, Arbus L, Schuck S, et al. Efficacy and safety of zolpidem administered "as needed" in primary insomnia: results of a double blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Invest*. 2001;21:391-400.
32. Fry J, Scharf M, Mangano R, Fuijimori M. Zaleplon improves sleep without producing rebound effects in outpatients with insomnia. Zaleplon Clinical Study Group. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;15:141-152.
33. Ambien CR (zolpidem extended-release tablets) package insert. Bridgewater, NJ: SanofiAventis US LLC; April 2007.
34. Sonata (zaleplon capsules) package insert. Philadelphia, PA: Wyeth Pharmaceuticals, Inc; May 2007.
35. Danjou P, Paty I, Fruncillo R, et al. A comparison of the residual effects of zaleplon and zolpidem following administration 5 to 2 h before awakening. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;48:367-374.
36. Vermeeren A, Danjou PE, O'Hanlon JF. Residual effects of evening and middle-of-the night administration of Zaleplon 10 mg and 20 mg on memory and actual driving performance. *Hum Psychopharm Clin Exp*. 1998;13:98-107.
37. Lunesta (eszopiclone tablets) package insert. Marlborough, MA: Sepracor Inc; February 2005.

38. Eszopiclone (Lunesta), a new hypnotic. *Med Lett Drugs Ther.* 2005;47:17-19.
39. Roth T, Walsh JK, Krystal A, et al. An evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone over 12 months in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med.* 2005;6: 487-495.
40. Turek FW, Gillette MU. Melatonin, sleep and circadian rhythms: rationale for development of specific melatonin agonists. *Sleep Med.* 2004;5:523-532.
41. Rozerem (ramelteon tablets) package insert. Deerfield, IL: Takeda Pharmaceuticals America, Inc; April 2006.
42. Erman M, Seiden D, Zammit G, et al. An efficacy, safety, and dose response study of ramelteon in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med.* 2006;7:17-24.
43. Mendelson WB. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:469-476.
44. Hathcock J. Dietary supplements: how are they used and regulated. *J Nutr.* 2001;131: 1114S-1117S.
45. Benca RM. Diagnosis and treatment of chronic insomnia: a review. *Psychiatr Serv.* 2005;56:332-343.
46. Skidgel RA, Erdos EG. Chapter 24: Histamine, bradykinin, and their antagonists. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics.* 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2006.
47. Bender BG, Berning S, Dudden R, et al. Sedation and performance impairment of diphenhydramine and second-generation antihistamines: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:770-776.
48. Gyllenhaal C, Merritt SL, Peterson SD, et al. Efficacy and safety of herbal stimulants and sedatives in sleep disorders. *Sleep Med Rev.* 2000;4:229-251.
49. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Regan MM, et al. Melatonin treatment for age-related insomnia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4727-4730.
50. Stevinson C, Ernst E. Valerian for insomnia: a systematic review of randomized clinical trials. *Sleep Med.* 2000;1:91-99.
51. Yuan CS, Mehendale S, Xiao Y, et al. The gammaaminobutyric acidergic effects of valerian and valerenic acid on rat brainstem neuronal activity. *Anesth Analg.* 2004;98:353-358.
52. [www.wikipedia.it](http://www.wikipedia.it)
53. F.Mazzoleni, G. Ventriglia, G. Biggio: Società italiana di medicina generale – estratto – disturbi del sonno (congresso nazionale SIMG 22-24 Novembre 2012) – aprile 2013 (Pacini editore medicina)
54. C. Cricelli, F. Mazzoleni, F. Samani, G. Gigli, L. Parrino, F. Provini, M.G. Terzano : Documento congiunto SIMG-AIMS, rivista della società Italiana di Medicina Generale; Guida pratica per la gestione dell'insonnia.



## **Bibliografia Parte specifica sul Triazolam (capitolo 5):**

55. Advers, Drug Reaction, 1986, 49, 202.
56. Arbenethy D.R. et al., Clin. Pharmacokinet., 1984, 9, 177.
57. Ashton H., Textbook of Adverse Drug Reactions, 3rd ed., 1985, Oxford University Press.
58. Cobdem I. et al., Postgrad. Med. J., 1981, 57, 730.
59. Eberts F.S. et al., Clin. Pharm. Ther., 1981, 29, 81.
60. Garzone P.D., Kroboth P.D., Clin. Pharmacokinet., 1989, 16, 337.
61. Greenblatt D.J. et al., Br. J. Clin. Pharmacol., 1983, 15, 303.
62. Grennblatt D.J. et al., J. Acquir. Immune Defic. Syndr., 2000, 24 (2), 129.
63. Kales A. et al., Clin Pharm. Ther., 1986, 40, 378.
64. Med. Lett., 1988, 9, 36.
65. Med. Lett., 1989, 10, 44.
66. Philips J.P. et al., J. Clin. Psychopharmacol., 1986, 6, 297.
67. Smith R.B. et al., J. Clin. Pharmacol., 1986, 26, 120.
68. Douglas M. Anderson; A. Elliot Michelle, Mosby's medical, nursing, & Allied Health Dictionary sesta edizione, New York, Piccin, 2004. ISBN 88-299-1716-8.
69. Goodman & Gilman's, [Mcgraw-Hill The Pharmacological basis of therapeutics - 11th Ed. (2006)] , John Wiley & Sons Ltd., ISBN 0-07-146804-8.
70. Lund DR, Ruther E, Wober W, Hippus H. Effects of zolpidem (10 and 20 mg), lormetazepam, triazolam and placebo on night sleep and residual effects during the day. In: Sauvanet JP, Langer SZ, Morselli PL, eds. Imidazopyridines in sleep disorders. New York: Raven Press; 1988: pp 193-203.
71. Mamelak M, Csima A, Price V. The effect of a single night's dosing with triazolam on sleep the following night. J Clin Pharmacol 1990; 30: 549-55.
72. Copinschi G, Van Onderbergen A, Hermite Baleriaux ML, et al. Effects of the shortacting benzodiazepine triazolam, taken at bedtime, on circadian and sleep-related hormonal profiles in normal men. Sleep 1990; 13: 232-44.
73. Roehrs TU, Zorick FJ, Wittg RM, Roth T. Dose determinants of rebound insomnia. Br J Clin Pharmacol 1986 ; 22: 143-7.
74. Ferrillo F, Balestra V, De Carli F, Manfredi C, Pischedda GG, Rosadini G. Effects of the administration of zolpidem and triazolam on the dynamics of EEG slow waves during sleep. J Sleep Res 1992; 1: 72.
75. Aeschbach D, Cajochen C, Tobler I, Borbely AA. Sleep in a sitting position. Effects of triazolam. J Sleep Res 1992; 1: 3.

76. Balkin TJ, O Donnell VM, Kamimori GH, Redmond DP, Belenky G. Administration of triazolam prior to recovery sleep: effects on sleep architecture, subsequent alertness and performance. *Psychopharmacology* 1989; 99: 526-31.
77. Okuma T, Honda H. Model insomnia, noise, and methylphenidate, used for evaluation of hypnotic drugs. *Psychopharmacology* 1978; 57: 127-32.
78. Walsh J, Muehlbach MJ, Schweitzer PK. Acute administration of triazolam for the daytime sleep of rotating shift workers. *Sleep* 1984; 7: 223-9.
79. Terzano MG, Parrino L, Boselli M, Dell'Orso S, Moroni M, Spaggiari MC. Changes of cyclic alternating pattern (CAP) parameters in situational insomnia under brotizolam and triazolam. *Psychopharmacology* 1995; 120: 237-43.
80. Parrino L, Fioriti G, Terzano MG. Cyclic alternating pattern (CAP) rate in the polygraphic investigation of classical and novel hypnotic drugs. *Eur Psychiatry* 1996; 11: 515-9.
81. Johnson LC, Spinweber CL, Webb SC, Muzet AG. Dose level effects of triazolam on sleep and response to a smoke detector alarm. *Psychopharmacology* 1987; 91: 397-402.
82. Johnson LC, Spinweber CL. Effect of a short-acting benzodiazepine on brain electrical activity during sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1981; 52: 89-97.
83. Vogel G, Thurmond A, Gibbons P, Edwards K, Sloan KB, Sexton K. The effect of triazolam on the sleep of insomniacs. *Psychopharmacologia* 1975; 41: 65-9.
84. Monti JM, Monti D, Attali P. Comparative hypnotic and withdrawal effects of zolpidem, triazolam and placebo in insomniac patients. *J Sleep Res* 1992; 1: 153.
85. Monti JM, Attali P, Monti D, Zipfel A, de la Giclais B, Morselli PL. Zolpidem and rebound insomnia. A double-blind, controlled polysomnographic study in chronic insomnia patients. *Pharmacopsychiatry* 1994; 27: 166-75.
86. Saletu B, Anderer P, Brandstatter N, et al. Insomnia in generalized anxiety disorder: polysomnographic, psychometric and clinical investigations before, during and after therapy with a long- versus short-half-life benzodiazepine (quazepam versus triazolam). *Neuropsychobiology* 1994; 29: 69-90.
87. Carskadon MA, Seidel VF, Greenblatt DJ, Dement WC. Daytime carryover of triazolam and flurazepam in elderly insomniacs. *Sleep* 1982; 5: 361-71.
88. Mouret J, Ruel D, Maillard F, Bianchi M. Zopiclone versus triazolam in insomniac geriatric patients: a specific increase in delta sleep with zopiclone. *Int Clin Psychopharmacol* 1990; 5: 47-55.
89. Ogura C, Nakazawa K, Majima K, Ueda H, Umezawa Y, Wardell WM. Residual effects of hypnotics: triazolam, flurazepam and nitrazepam. *Psychopharmacology* 1980; 68: 61-5.
90. Borbely AA, Mattmann P, Loepfe M, et al. A single-dose of benzodiazepine hypnotics alters sleep EEG in the subsequent "drug free" night. *Eur J Pharmacol* 1983; 89: 157-61.
91. Borbely AA, Achermann P. Ultradian dynamics of sleep after a single dose of benzodiazepine hypnotics. *Eur J Pharmacol* 1991; 195: 11-18.
92. Nicholson AN, Stone BN, Pascoe PA. Efficacy of some benzodiazepines for day-time sleep. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10: 459-63.
93. Kanno O, Watanabe H, Kazamatsuri H. Effects of zopiclone, flunitrazepam, triazolam and levomepromazine on the transient change in sleep/wake schedule. Polygraphic study, and the evaluation of sleep and daytime condition. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1993; 17:

94. Bliwise D, Seidel W, Karacan I, et al. Daytime sleepiness as a criterion in hypnotic medication trials: comparison of triazolam and flurazepam. *Sleep* 1983; 6: 156-63.
95. Johnson LC, Spinweber CL, Seidel VF, Dement WC. Sleep spindle and delta changes during chronic use of a short-acting a long-acting benzodiazepine hypnotic. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983; 55: 662-7.
96. Scharf MB, Sachals BA, Mayleben DV, Fletcher K, Jennings SV. A polysomnographic comparison of temazepam 15 and 30 mg with triazolam 0.125 and 0.25 mg in chronic insomnia. *Curr Ther Res* 1990; 48: 555-67.

### **Bibliografia Depliant Songar® (capitolo 6):**

97. Biggio G, benzodiazepine: dal neurorecettore al profilo di attività. Congress report Simposio «I disturbi del Sonno», XI Forum Internazionale; Pneumologia: il futuro nella continuità. Milano 7-8 marzo 2011. *One Global Medicine* 2011:10-12
98. Civelli L et al. , Esperienze Cliniche sugli effetti ipnoinducibili di VAL 576, nuovo derivato benzodiazepinico. *Gazzetta Medica Italiana* 1981;140:197-202
99. Guido R et al., Esperienze cliniche con VAL 576, nuovo derivato benzodiazepinico nell'insonnia del soggetto anziano. *Gazzetta Medica Italiana* 1981;140:247-252
100. Nicholson AN. The use of short- and long-acting hypnotics in clinical medicine. *Br J Clin Pharmacol*, 1981;11(1):61S-69S
101. Vestergaard P et al.,Anxiolytics and sedatives and risk of fractures: effects of half-life. *Calcif Tissue Int.* 2008; 82:34-43
102. Songar® - Riassunto delle caratteristiche del prodotto
103. L'informatore farmaceutico 2012

## *R*INGRAZIAMENTI:

*Vorrei ringraziare innanzitutto tutti i professori del mio corso di studi in Farmacia, in particolar modo il Prof. Marco Breschi e la Prof.ssa MariaCristina Breschi, in titolo di relatori della mia tesi, per avermi dato la possibilità di collaborare con loro e per la disponibilità e gentilezza dimostratemi durante la stesura dell'elaborato.*

*Un sentito ringraziamento ai miei genitori e a mia fratello Luca, senza i quali non avrei potuto raggiungere questo importante traguardo, per avermi dato tutto l'appoggio morale e per i sacrifici che mi hanno permesso di andare avanti in questi anni di studi universitari.*

*Un ringraziamento speciale va alla mia fidanzata Francesca, perché più di tutti ha saputo starmi accanto dandomi forza, entusiasmo e l'amore necessari per concludere al meglio i miei studi, anche nelle situazioni più critiche e avverse.*

*Un Grazie particolare al mio carissimo amico e adesso anche collega, Andrea, che ha condiviso con me 12 anni di studio, ma ancora di più tra sport e divertimento extrascolastico. Un amico sincero di quelli disposti a tutto per metterti nelle condizioni di fare e stare bene, ma soprattutto perché ha sempre creduto in me, trasmettendomi una stima e fiducia,ovviamente reciproca, spronandomi ad andare avanti superando le difficoltà di questo lungo percorso.*

*Grazie a tutti i miei speciali colleghi universitari, con i quali ho condiviso un grande percorso e tante esperienze e ricordi; tra questi cito particolarmente Chiara, con il quale è nato un sincero rapporto di amicizia e stima, ma anche Marco, Elisa e Eleonora e tutti gli altri.*

*Essenziale è stato il contributo di tutti gli amici cari e storici, ma anche delle belle persone che ho incontrato in questi anni, che hanno contribuito a dare luce ed energia a tutti i miei giorni. Non finirei mai di ringraziare tutti...*

*....ma il ringraziamento più grande va sicuramente tutti i miei Nonni, tra cui; Rodolfo, che purtroppo è venuto a mancare durante questo mio percorso di studi, ma che so che oggi più che mai, mi guarda da lassù con immensa soddisfazione e che tanto desiderava per me questo traguardo. E poi Lilia e Costanza, che ciascuna a modo suo ha saputo crescermi, educarmi e starmi vicino con l'affetto, l'amore e la protezione che solo i nonni possono trasmettere.*

*Lo devo soprattutto a voi se oggi sono qua, a raggiungere questo tanto desiderato traguardo!*